

近红外光谱法测定盐酸环丙沙星片中环丙沙星

张琳, 刘海玲, 曹晓云

天津市药品检验所, 天津 300070

摘要: **目的** 利用近红外光谱(NIR)分析技术和化学计量学方法对盐酸环丙沙星片进行无损、快速定量分析。**方法** 以不同生产企业生产的盐酸环丙沙星片为分析对象,用光纤探头测定其近红外漫反射光谱;定量模型的预处理方法为二阶导数,波长范围为6 101.9~4 555.2 cm^{-1} ,采用偏最小二乘法(PLS)建立分析模型。**结果** 定量分析模型由93批样品经内部交叉验证建立,177批样品进行外部验证,环丙沙星质量分数范围为54.20%~82.54%,相关系数为0.986 3,交叉验证均方差(RMSECV)为1.06,外部验证均方差(RMSEP)为0.92。**结论** 该方法快速、简便具有一定的专属性,可用于盐酸环丙沙星片中环丙沙星的快速定量分析。

关键词: 盐酸环丙沙星片;环丙沙星;近红外光谱

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)08-0865-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.008

Determination of ciprofloxacin in Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets by near-infrared method

ZHANG Lin, LIU Hai-ling, CAO Xiao-yun

Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China

Abstract: **Objective** To develop near-infrared (NIR) method and chemometrics method for the rapid and nondestructive determination of Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets. **Methods** The diffuse reflectance NIR spectra of Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets from different pharmaceutical factories were measured intactly by a fiber optic probe; The pretreatment method of quantitative models was the second derivative; The wavelength range of 6 101.9 — 4 555.2 cm^{-1} was selected, the calibration model was developed using partial least squares (PLS) algorithm. **Results** For the quantitative model, 93 batches of samples were used as calibration set, and 177 batches of samples as validation set. The content range of ciprofloxacin was 54.20% — 82.54%, the correlation coefficient of cross validation was 0.986 3, the root mean square error of cross validation (RMSECV) was 1.06, and the root mean square error of prediction (RMSEP) was 0.92. **Conclusion** The method is simple, rapid, and can be applied to rapid quantitative analyses of ciprofloxacin in Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets.

Key words: Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets; ciprofloxacin; near-infrared method (NIR)

近年来,国内发生一系列药品安全事件,使得打假技术发展迅速,由于采用近红外光谱技术操作简单、快速、灵敏度高,无需损耗样品和化学试剂,易于实现现场分析,因此在药品安全检测行业受到广泛关注^[1]。目前,药品检测车技术在全国范围内推广应用,近红外光谱作为重要技术手段,可对市场上常见药品进行无损、快速分析,已成为市场监管工作中重要的筛查工具^[2-3]。盐酸环丙沙星片属于喹诺酮类抗菌药物,抗菌活性强,临床应用广泛,

《中国药典》2010年版二部采用HPLC法测定质量分数^[4]。采用HPLC法虽然能够对其进行定性、定量检测,却存在预处理过程繁琐、检验周期长、检测成本高等问题,不适用于现场分析。本实验以《中国药典》2010年版盐酸环丙沙星片的测定方法为参比方法,采用近红外漫反射法测定不同企业生产的样品,用内部交叉验证法建立了盐酸环丙沙星片的定量分析模型,并以大量未参与建模的样品进行了验证,验证结果较好,实现了对盐酸环丙沙星片的

收稿日期: 2014-04-11

作者简介: 张琳(1979—),女,主管药师,主要从事抗生素药品质量研究。

Tel: (022) 23513821 E-mail: ttylin@126.com

快速、无损定量分析,可在药品检测车上用于现场快速检测。

1 仪器与样品

1.1 仪器

MPA 型近红外光谱仪(德国 Bruker 公司),配有光纤探头测样附件,铟镓砷(InGaAs)检测器,Bruker 公司的 OPUS 5.5 光谱分析软件。岛津 LC—20A 型高效液相色谱仪,色谱柱为 SGE ENDURO C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)。

1.2 样品

盐酸环丙沙星片均为规格 0.25 g 的薄膜衣片或素片,270 批,均为全国抽检样品,分别来自广州白云山制药总厂、河南天方药业股份有限公司、山西津华晖星制药有限公司等 38 个生产单位。

2 方法与结果

2.1 以 HPLC 参比方法测定质量分数

按照《中国药典》2010 年版二部盐酸环丙沙星片含量测定项下 HPLC 方法^[4],以单位质量中所含环丙沙星质量表征盐酸环丙沙星片的质量分数,作为近红外定量分析模型的参比值,270 批样品的质量分数分布在 54.20%~82.54%。

2.2 NIR 光谱测定

将固体光纤探头轻轻抵住药片,采集样品 NIR 漫反射光谱。以仪器内置背景为参比,光谱扫描范围 4 000~12 000 cm⁻¹,分辨率 8 cm⁻¹,扫描累加次数 32 次,每批样品测定 6 粒,计算平均光谱建模。

2.3 模型建立

2.3.1 样本的选择 首先对 270 批盐酸环丙沙星片的平均光谱进行聚类分析,根据聚类分析结果并结合生产厂家、批次、质量分数等信息,选取其中 38 家生产企业的 93 批样品作为建模用样本,其余 177 批样品作为验证样本。建模样本质量分数的分布见图 1,可见,样品质量分数在 54.20%~82.54%,分布较均匀。

2.3.2 模型参数的确定 采用交叉验证法(Cross

Validation)建模。盐酸环丙沙星片的近红外原始光谱图见图 2。

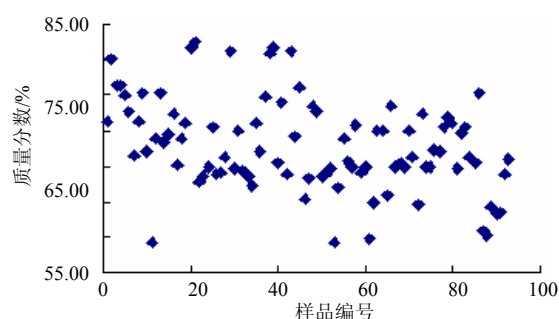


图 1 盐酸环丙沙星片中盐酸环丙沙星的质量分数分布

Fig. 1 Distribution of ciprofloxacin in Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets

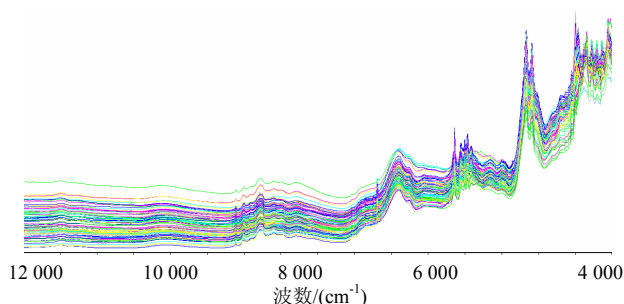


图 2 盐酸环丙沙星片近红外光谱图

Fig. 2 NIR spectra of Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets

选定全谱区,利用偏最小二乘法将环丙沙星成分质量分数与其对应的光谱数据进行统计拟合,使用 OPUS Quant2 定量分析软件中所有的预处理方法进行自动优化后,比较内部交叉验证的均方差(RMSECV)值的大小,较优结果见表 1。

在最优模型二阶导数所采用参数的基础上,经手动调整,确定波数范围为 6 101.9~4 555.2 cm⁻¹;预处理方法为二阶导数;平滑点为 9;主成分维数 13 的参数为最终模型,二阶导数处理的光谱见图 3。

表 1 盐酸环丙沙星片中环丙沙星定量模型参数

Table 1 Parameters of quantitative model for ciprofloxacin in Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets

软件自动优化所得较优模型	波数范围/(cm ⁻¹)	预处理方法	RMSECV
1	6 101.9~4 597.6	二阶导数	1.15
2	11 995.5~4 597.6	多元散射校正	1.18
3	11 995.5~7 498.1; 6 101.9~4 597.6	二阶导数	1.22

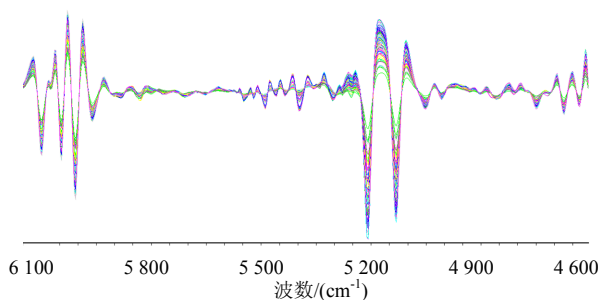


图3 二阶导数处理后的盐酸环丙沙星片近红外光谱图

Fig. 3 NIR spectra of Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets pretreated by second derivative

建立的盐酸环丙沙星片中环丙沙星定量分析模型内部交叉验证的均方差为1.06, 相关系数0.9863, 预测值与真实值之间有良好的相关性, 见图4。

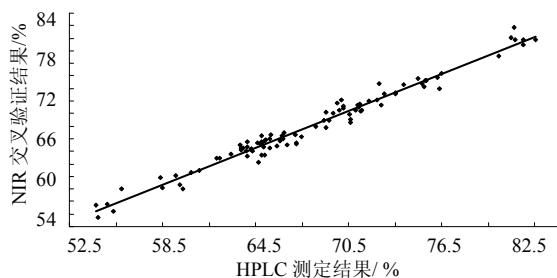


图4 盐酸环丙沙星片 HPLC 测定结果与 NIR 交叉验证结果的相关性

Fig. 4 Correlation between HPLC and NIR cross validation of Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets

2.4 模型验证

为检验以上近红外定量分析模型预测的准确度, 采用177批未参与建模的验证样本对模型进行验证, 平均偏差为0.76%, 模型预测的结果与HPLC测定的结果基本一致, 模型预测结果偏差分布情况见图5。可见该模型预测能力良好, 约98%验证样本预测值与HPLC方法测定结果偏差绝对值 $\leq 2.0\%$ (仅4批样本预测值与HPLC方法测定结果偏差绝对值超出2.0%)。

2.5 线性关系考察

近红外光谱法为二级分析方法, 一般采用多元线性回归, 其线性关系由待分析物的预测结果与参考值之间的关系来评价。在盐酸环丙沙星片中盐酸环丙沙星质量分数范围为54.20%~82.54%时, 93批建模样本交叉验证结果与HPLC测定结果间有良

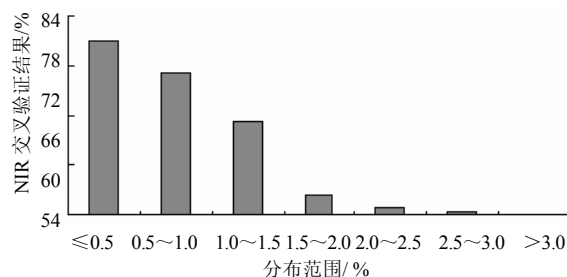


图5 模型测定结果偏差

Fig. 5 Deviation of model determination

好的线性关系, 线性方程为 $Y=0.9886X+0.3433$, $r=0.9863$; 177批验证样本预测值与HPLC测定值间线性方程为 $Y=1.0003X+0.025$, $r=0.9877$ 。

2.6 专属性考察

用样品的马氏距离与限定值进行比较检验其他喹诺酮类样品。以建立的模型测定盐酸左氧氟沙星片、诺氟沙星片、司帕沙星片和盐酸加替沙星片4种喹诺酮类样品, 结果马氏距离均大于限定值, 被认为是异常点, 说明建立的模型具有较好的专属性。

$$\text{限定值} = (\text{Factor} \times \text{Rank}) / M$$

Rank 为阶数即主成分维数; M 为建模样本数; Factor 为因子, 一般选择 $2 \sim 10^{[5]}$, 本法选用3。

3 讨论

近红外光谱分析是一种二级分析方法, 模型的准确性与参比方法准确性和建模样本的代表性密切相关。由于各生产企业的样品在生产工艺、辅料和包装材料等方面均存在一定差异, 为使模型适用性更为广泛, 本实验在对光谱进行聚类分析的基础上, 结合样品生产厂家、批号和质量分数测定结果等信息选择一部分代表性强的图谱作为建模用样本, 其余样本用于模型验证用; 另外本实验建模时选择专属性较强的HPLC方法(《中国药典》2010年版二部盐酸环丙沙星项下含量测定方法)作为参比方法。模型在使用过程中应随着样品原辅料及生产工艺的变化及时更新, 以保证其良好的识别能力。

本实验采用交叉验证的方法建模, 在软件自动优化的结果中选取样品HPLC测定结果与NIR预测值 R^2 最大和RMSECV值最小组合, 再进行手动调整, 并结合平均绝对误差、相关系数等其他综合评价指标确定模型经优化后的最优参数组合。

本实验所用样品均为薄膜衣片或素片, 薄膜衣颜色多为白色或淡黄色, 均不影响近红外光谱测定,

故无需对样品进行预处理即可直接采集光谱。

关于采用近红外光谱技术对盐酸环丙沙星片进行定量分析的尝试也曾有报道^[6]，本实验采用的建模及验证样品均为全国抽验样品，涉及到国内市场流通中该品种所有的生产单位（38 个厂家、270 批次），质量分数范围较宽（54.20%~82.54%），故建模样本具有更强的代表性，且采用了 177 批未参与建模的样本进行了大量的验证工作，结果对于快速分析均是可接受的。本实验研究结果表明，该模型可对不同企业的盐酸环丙沙星片进行快速定量分析，方法准确可靠，专属性强，且不需对样品进行处理，达到了无损、快速分析的目的，可在药品检测车上用于现场快速检测，具有较强的实用价值。

参考文献

- [1] 冯艳春, 胡昌勤. 近红外光谱法在药物分析中的应用 [J]. 中国药事, 2003, 17(5): 312-314.
- [2] 胡昌勤, 冯艳春. 近红外光谱法快速分析药品 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 1-2.
- [3] 曲 佳, 王秋珍, 王 杰. 近红外光谱法快速鉴别不同厂家的天王补心丸(小蜜丸) [J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 346-348.
- [4] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 722.
- [5] 王学良, 胡昌勤, 杭太俊. 近红外漫反射光谱法测定注射用头孢他啶中头孢他啶、水分和助溶剂精氨酸的含量 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(9): 1695-1700.
- [6] 刘 蝉, 李 玮. 盐酸环丙沙星片近红外定量分析模型的建立 [J]. 安徽医药, 2013, 17(12): 2042-2044.