

近红外光谱法鉴别普伐他汀钠片及其原料药晶型的一致性研究

耿颖, 程奇蕾, 何兰*

中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘要:目的 建立全覆盖抽样的普伐他汀钠片的近红外光谱法一致性检验模型, 考察制剂工艺的差别和原料药晶型的差异, 通过稳健、准确、代表性强的近红外光谱一致性模型实现普伐他汀钠片的快速检验和筛查。**方法** 对评价性抽验抽取的5个企业中的4个共65批样品建立普伐他汀钠片近红外一致性检验模型, 并对4个厂家的原料药的近红外光谱图进行比较。**结果** 建立了4个厂家普伐他汀钠片剂的近红外一致性模型, 预测成功率均为100%; 4种原料药和1种无定型粉末的近红外光谱图显示不同晶型光谱图具有差异。**结论** 近红外光谱法能够用于快速鉴别质量工艺稳定的普伐他汀钠片产品, 对制剂工艺进行考察, 并能够区分不同晶型的原料药。

关键词: 普伐他汀钠片; 原料药; 一致性; 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)10-1105-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.007

Identification of uniformity in Pravastatin Sodium Tablets and crystallographic form in their active pharmaceutical ingredient by NIRS method

GENG Ying, CHEN Qi-lei, HE Lan

National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To develop near-infrared spectroscopy (NIRS) uniformity models for sampling of Pravastatin Sodium Tablets from overall manufactures in Chinese market, to evaluate the uniformity of Pravastatin Sodium Tablets and their active pharmaceutical ingredients, and provide robust, accurate, and representative uniformity models. **Methods** NIRS models for 65 batches of tablets were built for four individual manufactures from five manufactures. The active pharmaceutical ingredients from the four manufactures and an amorphous powder were investigated by comparing NIR spectrum. **Results** Uniformity Models for the four different manufactures were built with prediction rate 100%, respectively. The spectra of four active pharmaceutical ingredients and an amorphous powder showed differences in various crystallographic forms of NIRS. **Conclusion** It demonstrates the potential of NIRS being a rapid and highly effective method for the identification of Pravastatin Sodium Tablets, the investigation of their preparation process, and the discrimination of the active pharmaceutical ingredients from their various crystallographic forms.

Key words: Pravastatin Sodium Tablets; active pharmaceutical ingredient; uniformity; near-infrared spectroscopy (NIRS)

近红外光谱 (near-infrared spectroscopy, NIRS) 法是应用近红外区域电磁波 (800~2 500 nm), 基于分子倍频和组频振动的一种光谱技术^[1]。近红外波段的光谱特征决定了近红外光谱分析技术对于药物制剂的分析具有独特的优越性: 能够对药物制剂的物理性质进行分析, 基于各种物理参数对近红外光谱的影响, 固体样品的紧密度、颗粒尺寸, 液体样品的密度和稠状样品的黏度等性质均可采用近红外光谱技术进行测定^[2]。因此, 建立近红外光谱一

致性检验模型既可用于追踪药品的质量变化, 也可用于对质量工艺稳定的品牌药品建立快速的鉴别模型^[3-6], 以打击假冒品牌药品的违法行为。

多晶型是同一物质生成不同结构的晶型的一种现象, 在有机药物中广泛存在^[7]。同一药品的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同, 从而影响了药物的稳定性、生物利用度及疗效。晶型研究常用的手段包括 X 射线衍射、红外光谱法、差示扫描量热法、热重

收稿日期: 2014-05-20

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09303-001)

作者简介: 耿颖, 女, 博士, 助理研究员。Tel: (010)67095342 E-mail: gy-vera@163.com

*通信作者 何兰, 女, 博士, 研究员。Tel: (010)67095310 E-mail: helan1961@aliyun.com

分析等^[7-10]。近年来近红外光谱法更多地运用于晶型研究中,具有操作简便、无损、对氢键作用力有特征峰、适用于在线控制等优点^[9]。

本实验抽样范围覆盖面广,65 批次普伐他汀钠片样品来源于 25 个省(区、市),包括生产企业、经营单位和使用单位,抽验样品具有较大的代表性。经验证,近红外光谱法能够鉴别不同晶型的普伐他汀钠原料,建立的一致性检验模型可以有效区分 4 个企业和其他企业样品,并可用于追踪药品的质量变化和对质量工艺稳定的药厂产品的快速鉴别,以打击假冒品牌药品的违法行为。

1 材料与仪器

普伐他汀钠片由中美上海施贵宝制药有限公司(简称施贵宝)、浙江海正药业股份有限公司(简称浙江海正)、上海现代制药股份有限公司(简称上海现代)、第一三共制药(上海)有限公司(简称第一三共)、华北制药股份有限公司(简称华北制药)5 个厂家生产,产品商品名分别为普拉固、富利他之、浦惠旨、美百乐镇、福他宁,对其中前 4 个样品量大的厂家进行了模型建立,共计 65 批。并对广东蓝宝制药有限公司(简称广东蓝宝)、上海天伟生物制药有限公司(简称上海天伟)、浙江海正、第一三共 4 个厂家的普伐他汀钠原料药和 1 批普伐他汀钠无定形冻干粉末进行研究。

普伐他汀钠片除铝塑包装的近红外光谱采集使用 MPA 型傅立叶变换近红外光谱仪,配有 InGaAs 检测器和固体光纤。近红外光谱仪和光谱采集均在装有空调的(25±2)℃恒温室内进行。扫描范围为 12 000~4 000 cm⁻¹,分辨率 4 cm⁻¹,扫描次数 32 次,采集光谱 3 次,取平均值。

普伐他汀钠原料的近红外光谱采集使用 MPA 型傅立叶变换近红外光谱仪,配有 PbS 检测器和漫反射积分球。近红外光谱仪和光谱采集均在装有空调的(25±2)℃恒温室内进行。扫描范围为 12 000~4 000 cm⁻¹,分辨率 4 cm⁻¹,扫描次数 32 次,每个样品旋转 120° 采集光谱 3 次,取平均值。

光谱数据采集采用 OPUS 5.5 近红外操作软件(德国 Bruker 公司)。Matlab 7.3(The Math Works Inc.)配有 pls-toolbox version 5.8(Eigenvector Research Inc)用于光谱预处理、模型校正及模型验证。

2 方法与结果

2.1 光谱采集

近红外光谱能够综合反应出样品的多种理化信

息,如处方、辅料信息、粒度、水分等,因此综合评价近红外光谱能够反映制剂工艺的一致性。通过研究各厂家片剂的近红外光谱,进而考察片剂的生产工艺。各厂家的代表光谱见图 1。

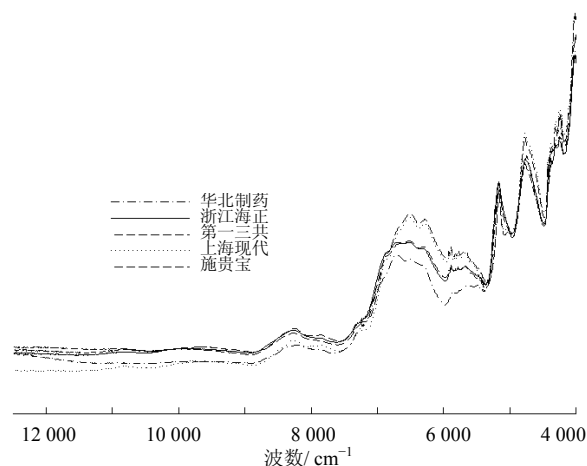


图 1 5 个生产厂家产品的代表近红外光谱

Fig. 1 Representative NIR spectra of products from five manufactures

2.2 主成分分析法对空间分布的考察

主成分分析法能够消除冗余数据,提取出代表光谱差别最大的主因子进行数据重构,通过考察在主成分空间中的分布,观察各个厂家之间的距离差别,见图 2。其中福他宁和普拉固分布在主成分空间的另一端,与其他厂家样品的距离较远,显示原研厂的制剂工艺确有其特殊性和代表性,而福他宁与其他厂家的生产工艺差距较大;浦惠旨、美百乐镇和富利他之生产厂家分布较集中,且与其他厂家区分明显,显示其制剂工艺具有特殊性,近红外模型稳健性较好也能够反映出其制剂工艺稳定可控。

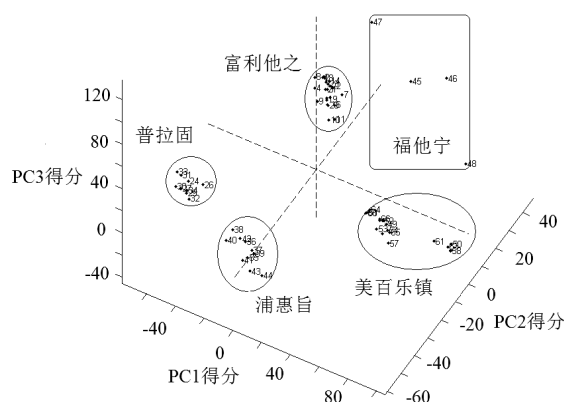


图 2 前 3 个主成分三维图

Fig. 2 Three-Dimensional plot of first three PCs

2.3 预处理方法的选择

一致性检验是一种基于光谱图比较的方法，用于判定未知光谱与参考光谱集之间是否具有 consistency。收集具有代表性的样品作为参考集，采集近红外光谱，经过合适的预处理，对光谱图进行一致性分析，确定合适的置信系数（CI）值，采用相同厂家的部分样品作为验证集 1，其他厂家的样品作为验证集 2，对模型进行验证；采用参考集和验证集以外的样品作为检验样品对模型进行进一步预测评价。

4 000 cm^{-1} 以下以及 9 000 cm^{-1} 以上噪声较大，因此选取 4 000~9 000 cm^{-1} 区段光谱作为模型建立区域；对于无损样品固体光纤检测模式，噪声增加更严重，重现性下降。预处理方法比较了矢量归一化法、一阶导数法、一阶导数+矢量归一化法、二阶导数法、二阶导数+矢量归一化法。最终选取矢量归一化法作为预处理方法。

2.4 校正模型的建立

实验建立了施贵宝、浙江海正、上海现代、第一三共 4 个厂家生产的普伐他汀钠片的近红外模型，华北制药产品的模型由于样品数未能达到统计学意义上的小样本数，因此未建立模型，仅用于其他厂家模型的预测检验。中美上海施贵宝样品光谱图、近红外模型见图 3。

2.5 模型验证

在一致性检验模型中，CI 值的选择对于模型判断很重要，如果选取参考集中 CI 最大值代表作为置信范围，在测试同类光谱中可能有个别样品超过限度，被判为假阴性。而如果 CI 值过大，其他类型的样品可能会被判为该类产品，出现假阳性。

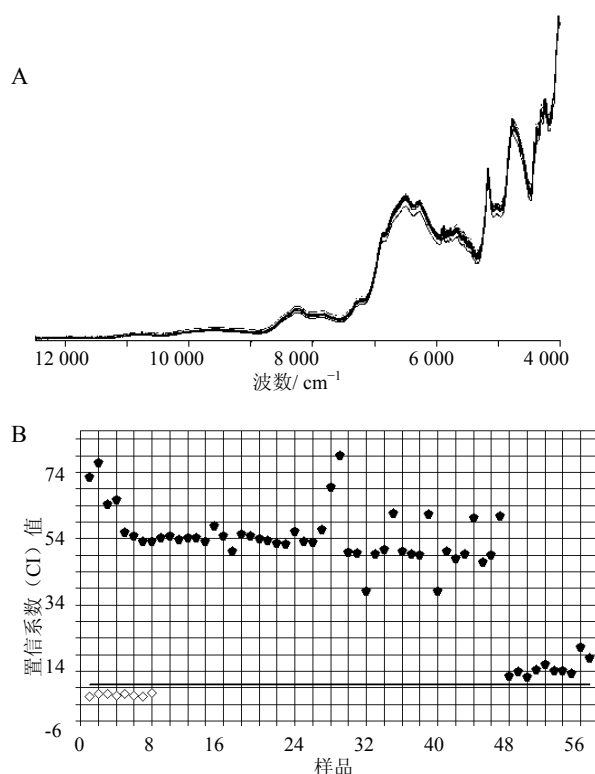


图 3 施贵宝普伐他汀钠片产品的近红外光谱图 (A) 和近红外光谱模型 (B)

Fig. 3 NIR spectra (A) and NIR spectra model (B) for Pravastatin Sodium Tablets from Bristol-Myers Squibb

通过模型建立结果可见：采用固体光纤对片剂进行一致性模型建立被证明具有较大的优势：尽管光纤模式光通量低，噪声影响较大，且片剂形状、刻痕对于模型稳健性均具有一定程度的干扰。对于普伐他汀钠片一致性模型的建立结果表明 4 个厂家的普伐他汀钠片模型均能够成功地区分其产品与其他厂商的产品，预测成功率均为 100%，见表 1。

表 1 一致性检验模型的验证

Table 1 Varification of uniformity test models

生产厂家	分组	生产批次	抽样/检验批次	原始光谱数量	判断正确的数量	准确率/%
施贵宝	验证集 1	4	4	4	4	100
	验证集 2	46	57	57	57	100
浙江海正	验证集 1	8	8	8	8	100
	验证集 2	38	46	46	46	100
上海现代	验证集 1	3	3	3	3	100
	验证集 2	44	59	59	59	100
第一三共	验证集 1	2	6	6	6	100
	验证集 2	41	51	51	51	100

2.6 对原料药晶型的鉴别

对4种原料药和1种无定型粉末进行了近红外光谱图采集,见图4。广东蓝宝与浙江海正、第一三共、上海天伟3家的原料晶型不同,在近红外光谱图中具有显著的差别: $5\,400\sim 5\,800\text{ cm}^{-1}$ 、 $4\,550\sim 4\,600\text{ cm}^{-1}$ 及 $4\,000\sim 4\,400\text{ cm}^{-1}$ 的近红外光谱图可见明显差异。另外无定型粉末与广东蓝宝产品的近红外光谱图相近,但在 $6\,950\sim 7\,250\text{ cm}^{-1}$ 具有明显差异。该结果与X射线衍射的结果一致,提示近红外光谱图能够反映原料药晶型的差异,进而对不同晶型进行区分。

由于片剂中辅料、粒度、水分等因素对于近红外光谱差异的影响较大,原料晶型的信息受到干扰,经多次尝试亦无法建立晶型和剂型之间的相关性,因此仅对原料药的晶型进行了鉴别。

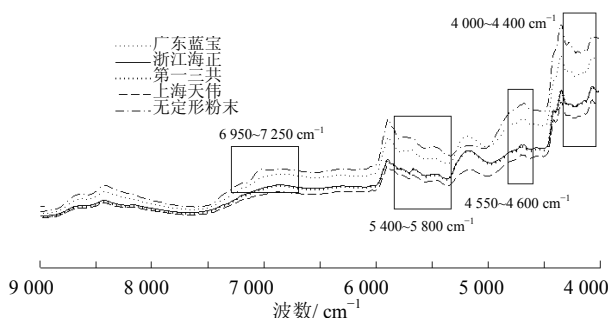


图4 普伐他汀钠原料药近红外光谱

Fig. 4 NIR spectra of active pharmaceutical ingredient of pravastatin sodium

3 讨论

建立的普伐他汀钠片除铝塑包装一致性模型识别率高,模型准确稳健,所建立的4个一致性检验模型中,所有模型对非建模厂原始光谱的识别率均为100%,对抽验样品以外的原厂样品也实现了正

确判别。模型均可应用于普伐他汀钠片样品的近红外快筛打假工作,作为定性鉴别模型。采用主成分分析法研究片剂工艺的相似程度,结果与一致性模型相对应,并很好地反映了处方工艺的相似程度。4种原料药和1种无定型粉末的近红外光谱图显示蓝宝与海正、第一三共、天伟具有显著差别。

结果表明近红外光谱能够成功的应用与普伐他汀钠片的快速检验和筛查,具有快速、无损的优势;并能够对原料晶型、制剂工艺进行研究和考察,结果稳健可靠。

参考文献

- [1] Siesler H W, Ozaki Y, Kawata S, et al. Near-Infrared Spectroscopy: Principles, Instruments, Applications [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2002.
- [2] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术 [M]. 北京: 中国石化出版社, 2000.
- [3] 胡昌勤, 冯艳春. 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.
- [4] 胡昌勤, 冯艳春. 近红外光谱假药识别系统的设想及可行性探讨 [J]. 中国药事, 2004, 18(4): 250-252.
- [5] 武洋, 杨永刚. 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): 1437-1439.
- [6] 陆凯, 胡正东. 运用近红外光谱法对厄贝沙坦片进行一致性检验 [J]. 海峡药学, 2011, 23(8): 99-100.
- [7] 龚俊波, 王琦. 药物晶型转化与控制的研究进展 [J]. 化工学报, 2013, 64(2): 385-392.
- [8] 程永科, 李钢, 黄长高. 那格列奈的多晶型及转化 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(6): 949-951.
- [9] 严小红, 李春盈. 氟康唑的多晶型及转化研究 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(8): 712-717.
- [10] 逢秀娟, 张汝华. 尼莫地平晶型转变的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 1997, 14(1): 11-15.