

· 论著 ·

## 消旋山莨菪碱非铝塑包装片剂近红外鉴别模型的初探

贾燕花<sup>1</sup> 熊成文<sup>2</sup> (1. 解放军总医院第一附属医院药剂药理科,北京 100048; 2. 青海省食品药品检验所,青海 西宁 810016)

**[摘要]** 目的 采用近红外漫反射光谱分析技术和模式识别技术建立消旋山莨菪碱非铝塑包装片剂定性分析模型用于该品种的鉴别。方法 以8个生产厂家的消旋山莨菪碱为分析对象,采集近红外漫反射光谱,通过导数化和矢量归一化进行预处理,应用欧氏距离方法建立消旋山莨菪碱近红外鉴别数学模型。结果 消旋山莨菪碱的定性分析模型的条件参数为:谱段为5 400~7 000 cm<sup>-1</sup>,光谱预处理方法为“一阶导数法+归一化”,模型的阈值为0.603。并对模型进行了验证,能满足应用的要求。结论 试验结果表明应用近红外光谱技术建立消旋山莨菪碱的定性分析模型是可行的,同时为模型更新提供了一个参考的方法。

**[关键词]** 消旋山莨菪碱;近红外;片剂

**[中图分类号]** R927 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)05-0357-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.011

## Study on the identification of raceanisodamine tablets by near infrared spectroscopy

JIA Yanhua<sup>1</sup>, XIONG Chengwen<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital, General Hospital of PLA, Beijing 100048, China; 2. Qinghai Institute for Drug Control, Xining 810016, China)

**[Abstract]** **Objective** To develop an identification model of raceanisodamine tablets by diffuse reflection near-infrared spectroscopy and pattern recognition. **Methods** The diffuse reflectance spectra in the 12 000-4 000 cm<sup>-1</sup> spectral coverage range of raceanisodamine tablets from eight different pharmaceutical factories were collected to establish the identification model. A mono-component near infrared model was established for raceanisodamine tablets. **Results** The parameters of the identification model for the raceanisodamine tablets was as follows: spectral range was 5 400-7 000 cm<sup>-1</sup>, the pretreatment method was first derivative and normalization; the threshold was 0.603. And the model was validated, which met the requirements of application. **Conclusion** The results showed that identification model for the raceanisodamine tablets by near infrared spectroscopy was feasible, which provided a reference method for the model updating.

**[Key words]** raceanisodamine tablets; near infrared; tablets

山莨菪碱主要是从茄科植物唐古特莨菪根里提取的一种生物碱,它在药理学上属于M胆碱受体拮抗剂。主要用于平滑肌痉挛、中毒性休克、血管性疾病的治疗<sup>[1]</sup>。目前,消旋山莨菪碱的鉴别方法主要有薄层色谱法、红外光谱法、托烷生物碱类的鉴别反应方法以及高效液相色谱法等,这些方法需要一系列的样品前处理工作等,操作繁琐、费时<sup>[2-4]</sup>。近红外光谱分析技术结合化学计量学方法近年来在国内外飞速发展,它以快速、非破坏、样品不需要预处理等优点得到广泛的应用和开发<sup>[4-5]</sup>,并已广泛地装备到药品检测车中,用于药品的初筛。笔者首次采用近红外光谱分析方法,建立了消旋山莨菪碱非铝塑包装片剂鉴别模型,可用于药品的快速鉴别,同时

为模型更新提供了一个参考方法。

### 1 仪器和试剂

**1.1 仪器** BRUKER公司生产的MATRIX-F傅立叶变换近红外光谱仪,光纤探头,InGaAs检测器,OPUS6.5光谱工作站。

**1.2 样品** 福建明龙制药,杭州民生,河南普瑞,江苏鹏鹞,江苏天士力帝益,开封制药,上海罗福太康,张家口云峰等8个厂家生产的消旋山莨菪碱非铝塑包装片剂,共128批次样本,为抽检样品。

### 2 方法与结果

**2.1 样品制备** 以“1.2”项下的样品用于实验。

**2.2 近红外漫反射光谱采集** 取样品,用光纤探头直接抵住片剂进行扫描,波数范围12 000~4 000 cm<sup>-1</sup>,

**[作者简介]** 贾燕花,博士,主管药师。Tel: (010) 66867088, E-mail: yanhuajia@163.com.

8  $\text{cm}^{-1}$  每批样品测定 6 片, 每片扫描 32 次, 对原始光谱进行预处理用于建立模型。所有数据处理均使用仪器自带的 OPUS 6.5 软件进行。

## 2.3 结果

### 2.3.1 与阿托品非铝塑包装片的近红外光谱的比较

消旋山莨菪碱和硫酸阿托品均为抗胆碱药, 化学结构中消旋山莨菪碱比阿托品多了一个羟基, 硫酸阿托品为硫酸盐一水合物, 其近红外光谱在 5 400 ~ 7 000  $\text{cm}^{-1}$  处差异大, 见图 1。

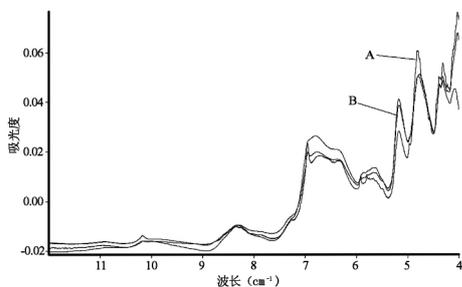


图 1 消旋山莨菪碱非铝塑包装片 (A) 与硫酸阿托品非铝塑包装片 (B) 的近红外光谱比较

### 2.3.2 消旋山莨菪碱非铝塑包装片近红外鉴别模型的建立

建模样本的选择: 选择一个生产厂家一个批次样品, 计算了同该批次相近的样品近红外光谱的全谱段 (12 000 ~ 4 000  $\text{cm}^{-1}$ ), 采用参数一阶导数、矢量归一化以及平滑点为 13 的光谱数据预处理方法, 得光谱距离  $D(0.027)$ , 同时计算了与该批次较远的样品近红外光谱的距离  $D(0.032)$ , 结果表明同一厂家批号相近的样品具有更加相似的近红外光谱图。采用相同的方法考察不同的贮存地方对样品近红外光谱的影响, 计算同一厂家同一批次在相同的地方购买样品的近红外光谱距离 (0.020), 以及计算在不同地方购买的相同批次样品的近红外光谱距离 (0.032), 结果表明不同地方购买的同一样品的近红外光谱的差异大于在相同地方购买的同一样品。根据以上的实验结果, 按照以下两个依据筛选建模样品: ①由于分析样品的厂家信息中, 有 3 个厂家的样品占多数, 而同一厂家相近批次的样品在红外光谱图上的差异小于批次较远的样品, 按照批号相近的样品去除原则, 将这 3 个厂家的光谱进行筛选。②同厂家同批次的样品中只选择一个购药地的样品光谱进行建模, 其余用于验证模型。根据以上两个标准, 共选择 38 批次样品的原始近红外光谱建模, 其余样品光谱用于验证模型。

谱段的选择: 通过比较消旋山莨菪碱的近红外光谱图和阿托品的近红外光谱图, 发现在 5400 ~

7 000  $\text{cm}^{-1}$  范围内光谱信息含量高, 存在较大的差异, 因此选择 5 400 ~ 7 000  $\text{cm}^{-1}$  建立模型。

光谱预处理方法的选择: 由于样品厚度、均匀度、仪器状态等因素的影响, 往往会导致光谱基线产生偏移或漂移等变化, 因此需要对原始光谱进行预处理。一阶导数和矢量归一化处理可以消除基线漂移, 扣除本地吸收, 提高光谱分辨率, 从而更能体现样品光谱的特征。

算法: OPUS 软件中的 Standard 算法为欧式距离。欧式距离是两条光谱差异程度的一个尺度。因此欧式距离可以用来比较给定物质的单独参考光谱和平均参考光谱之间的关系, 通过选取合适的阈值定义一个置信区间, 如果未知样品光谱的点落在给定物质的置信区间内, 那么就认为这些物质与给定物质是相同的, 而落在给定物质置信区间之外的物质, 就认为与该给定物质是不同的。欧氏距离可以用于单一组分模型的建立, 因此选择欧式距离法建立消旋山莨菪碱的近红外光谱鉴别模型。

综上所述, 建立消旋山莨菪碱非铝塑包装片剂近红外鉴别模型, 谱段为 5 400 ~ 7 000  $\text{cm}^{-1}$ 、光谱预处理方法为“一阶导数法 + 归一化”、模型的阈值为 0.603。

## 3 近红外定性鉴别模型的验证

### 3.1 耐用性

采用不同的操作者在不同的仪器上扫描作为验证集的 90 批次样品的近红外光谱图, 用以上建立的消旋山莨菪碱鉴别模型进行处理, 均通过, 即被判定为消旋山莨菪碱非铝塑包装片剂, 表明该方法重现性良好。

### 3.2 专属性

专属性是指对模型中样品唯一鉴别的能力。应用硫酸阿托品片近红外光谱来验证模型, 用了两个厂家两个批次样品近红外光谱 (山东莒南, 江苏方强) 来验证模型, 结果均不是消旋山莨菪碱片。

## 4 结论与讨论

建立了消旋山莨菪碱非铝塑包装片剂定性分析模型, 参数为一阶导数和矢量归一化, 平滑点为 13, 谱段采用 5 400 ~ 7 000  $\text{cm}^{-1}$ 。并对模型进行初步验证, 结果判断准确。

同一厂家批次较远的样品, 其近红外光谱与批次相近样品的近红外光谱相比, 差异较大。该结果提示可以根据本方法跟踪同一厂家的相同的样品, 初步可以根据当该值超过单组分模型阈值时进行模型的更新, 这个方面的研究有待于进一步的验证。

## 【参考文献】

- [1] 金 宏. 山莨菪碱的药理和临床应用研究进展 [J]. 求医问药 2012 ,10(6) : 800-801.
- [2] 国家药典委员会, 中华人民共和国药典 2010 年版二部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 866-868.
- [3] 卜媛媛. HPLC 法测定盐酸消旋山莨菪碱注射液含量 [J]. 药物与临床 2010 5(5) : 76.
- [4] 丁 燕, 修 虹. HPLC 法测定盐酸消旋山莨菪碱注射液主

药的含量 [J]. 中国药房 2009 20(7) : 540-541.

- [5] 金 鸣, 胡 敏, 池文杰, 等. 近红外漫反射光谱法快速检测维 C 银翘片中的对乙酰氨基酚 [J]. 中国药师 2011 ,14(8) : 1145-1147.
- [6] 吴 翔, 韩 莹. 应用近红外光谱法快速检测药品白加黑真伪的研究 [J]. 北方药学 2011 8(7) : 10-11.
- [收稿日期] 2013-12-30 [修回日期] 2013-10-29  
[本文编辑] 陈 静

(上接第 336 页)

## 【参考文献】

- [1] Vivanco I, Sawyers CL, The phosphatidylinositol 3 kinase AKT pathway in human cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(7) : 489-501.
- [2] Bjornsti MA, Houghton PJ, The TOR pathway: a target for cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2004 4(5) : 335-348.
- [3] Workman P, Clarke PA, Raynaud FI *et al.* Drugging the PI3 kinase: from chemical tools to drugs in the clinic [J]. Cancer Res, 2010 70(6) : 2146-2157.
- [4] Denley A, Kang S, Karst U *et al.* Oncogenic signaling of class I PI3K isoforms [J]. Oncogene, 2008, 27(18) : 2561-2574.
- [5] Falasca M, Maffucci T, Role of class II phosphoinositide 3-kinase in cell signalling [J]. Biochem Soc Trans, 2007 35(Pt 2) : 211-214.
- [6] Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer [J]. Cancer Cell, 2007, 12(1) : 9-22.
- [7] Bunney TD, Katan M. Phosphoinositide signalling in cancer: beyond PI3K and PTEN [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(5) : 342-352.
- [8] Bussink J, van der Kogel AJ, Kaanders JH, Activation of the PI3 K/AKT pathway and implications for radioresistance mechanisms in head and neck cancer [J]. Lancet Oncol, 2008 9(3) : 288-296.
- [9] Massion PP, Kuo WL, Stokoe D *et al.* Genomic copy number analysis of non-small cell lung cancer using array comparative genomic hybridization: implications of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. Cancer Res, 2002 62(13) : 3636-3640.
- [10] Sutherlin DP, Bao L, Berry M *et al.* Discovery of a potent, selective, and orally available class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) /mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer [J]. J Med Chem, 2011 54(21) : 7579-7587.
- [11] Wu P, Hu YZ. Small molecules targeting phosphoinositide 3-kinases [J]. Med Chem Comm, 2012 3(11) : 1337-1355.
- [12] Garlich JR, De P, Dey N *et al.* A vascular targeted pan phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug, SF1126, with antitumor and antiangiogenic activity [J]. Cancer Res, 2008 68(1) : 206-215.

- [13] Ozbay T, Durden DL, Liu T *et al.* *In vitro* evaluation of pan-PI3-kinase inhibitor SF1126 in trastuzumab-sensitive and trastuzumab-resistant HER2-over-expressing breast cancer cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010 65(4) : 697-706.
- [14] Stauffer F, Maira SM, Furet P *et al.* Imidazo[4,5-c]quinolines as inhibitors of the PI3K/PKB-pathway [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008 18(3) : 1027-1030.
- [15] Knight SD, Adams ND, Burgess JL *et al.* Discovery of GSK2126458, a highly potent Inhibitor of PI3K and the mammalian target of rapamycin [J]. ACS Med Chem Lett, 2010 1(1) : 39-43.
- [16] Venkatesan AM, Dehnhardt CM, Delos SE *et al.* Bis(morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5'-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual Inhibitor [J]. J Med Chem, 2010, 53(6) : 2636-2645.
- [17] Dehnhardt CM, Venkatesan AM, Delos SE *et al.* Lead optimization of N-3-substituted 7-morpholinotriazolopyrimidines as dual phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of PKI-402 [J]. J Med Chem, 2010, 53(2) : 798-810.
- [18] Mallon R, Feldberg LR, Lucas J, *et al.* Antitumor efficacy of PKI-587, a highly potent dual PI3K/mTOR kinase inhibitor [J]. Clin Cancer Res, 2011 17(10) : 3193-3203.
- [19] Cheng HM, Bagrodia S, Bailey S *et al.* Discovery of the highly potent PI3K/mTOR dual inhibitor PF-04691502 through structure based drug design [J]. Med Chem Comm, 2010, 1(2) : 139-144.
- [20] Markman B, Tabernero J, Krop I *et al.* Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of the oral phosphatidylinositol-3-kinase and mTOR inhibitor BGT226 in patients with advanced solid tumors [J]. Ann Oncol, 2012 23(9) : 2399-2408.
- [21] Heffron TP, Berry M, Castanedo G *et al.* Identification of GNE-477, a potent and efficacious dual PI3K/mTOR inhibitor [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010 20(8) : 2408-2411.
- [22] Kashiwayama T, Oda K, Ikeda Y *et al.* Antitumor efficacy of DS-7423, a novel PI3K/mTOR dual inhibitor, in ovarian clear cell adenocarcinoma [J]. Eur J Cancer, 2012 48: 110-111.

[收稿日期] 2013-03-18 [修回日期] 2013-04-08  
[本文编辑] 陈 静