

表 2 样品含量测定结果 ($n=5$)

批号	$\bar{x} \pm s$ (%)	
	地塞米松磷酸钠	卡那霉素
010118	99.5 ± 0.2	101.4 ± 0.3
010207	99.4 ± 0.2	101.5 ± 0.2
010423	99.3 ± 0.3	101.4 ± 0.2

3 讨论

临床实践表明,当联合应用肾上腺皮质激素和抗菌素时,可以使患者使用更方便,获得较好的依从性;同时可以保证这两种成分的适当配比和剂量的准确性。

从表 2 中可以看出,卡地滴眼液中卡那霉素的标示量含量均在 100% 以上,这是由于地塞米松磷酸钠和卡那霉素均有旋光性,且均是右旋,所以卡那霉素的旋光度测定值较实际值偏高,但地塞米松磷酸钠对卡那霉素的旋光度影响很小(卡地滴眼液中地塞米松磷酸钠的旋光度约为 0.015~0.020)^[3],故

我们在实际测定中可直接利用旋光法测定卡地滴眼液中卡那霉素的含量,但当所测得卡那霉素的标示量含量超过 105% 时,应扣除地塞米松磷酸钠的旋光度的影响,精密计算卡那霉素的旋光度,进而算出卡那霉素的标示量含量。

本法测得结果准确,线性关系、回收率、重复性均良好,方法简便、快速,特别适用医院制剂的检验。

致谢:地塞米松磷酸钠对照品与卡那霉素标准品均由中国人民解放军沈阳军区药品检验所提供,特此致谢!

参考文献:

- [1] 中国药典 2000 版. 二部[S] 2000: 859.
- [2] 中国药典 2000 版. 二部[S] 2000: 222.
- [3] 郑明兰, 张志勇, 管玫等. 旋光法测定地塞米松磷酸钠滴眼液含量[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(6): 340.

收稿日期: 2001-07-19

近红外光谱技术及其在天然产物分析中的应用

朱斌, 单磊, 刘荔荔, 陆峰(第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的:介绍近红外漫反射光谱法这一新分析的技术。方法:以国内外有代表性的文献进行归纳和综述。结果:综述了近红外漫反射光谱的原理、特点及其在天然产物定性、定量分析中的应用。结论:近红外漫反射光谱(NIRDRS)具有简便,快速,无污染,低消耗和样品无损等优点,应用广泛,发展前景广阔。

关键词 近红外漫反射光谱;天然产物;定性分析;定量分析

中图分类号: R917 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2002)03-0176-04

近红外光谱(near-infrared spectra, NIRS)是指位于可见光谱区到中红外光谱区之间的部分,其波长范围为 780~2526nm。近红外谱区的信息主要是分子内部 OH、NH、CH 官能团的倍频吸收及其伸缩振动、弯曲振动的合频吸收的信息,几乎包括有机物中所有含氢基团的信息,信息量极为丰富。但其吸收弱、谱带复杂、重叠多,尽管发现很早,由于当时技术条件无法将其信息提取出来,限制了近红外光谱的应用。随着仪器制造技术的发展,新的光谱理论与光谱分析方法,特别是化学计量学和计算机技术的不断应用与深入^[1],使多组分分析中多元信息处理的理论与技术得到发展,它们被用来解决近红外光谱信号等困难,使近红外光谱分析技术得到复兴和发展,而且被认为可能成为快速、实时成分分析和过程控制的最先导技术,是分析领域中的先锋和方向^[2]。本文主要对这一技术的原理,方法及其在天

然产物分析中的应用进行了讨论。

1 近红外光谱技术

1.1 定量分析技术

天然产物的化学成分很复杂,通常对其成分进行含量测定方法有薄层色谱法、高效液相色谱、气相色谱法等一些分离分析法,这些方法首先要进行提取等处理,一般操作都较烦琐、效率低。近红外光谱法用于复杂样品的定量测定时,因其谱带较宽且重叠,不能直接用 Beer 定律,必须利用一定的化学计量学技术才能将样品近红外光谱法中的信息提取出来,应用较多的方法是多元线性回归分析、主成分分析法(PCR)、偏最小二乘法(PLS)、人工神经网络法(ANN)等^[3]。运用近红外光谱分析技术进行定量分析,其关键是建立预测效果优秀的数学模型。近红外的定量分析步骤如下:

第 1 步:选择校正样品集。选取其中大部分用

以作为标准,称之为定标集;剩余部分用以评价数学方法,称为为预测集。

第 2 步:获得校正集近红外分析信号,对照参考化学值(参考化学值用经典方法测出)。

第 3 步:对信号进行数学处理,建立样品光谱与含量间的关系,即建立模型。

第 4 步:检验校正模型。反复、循环优化各建模参数,以确定最佳建模参数。由所确定的最佳建模参数建立可用于分析的数学模型,并经常检验、维护,以保持模型的性能。

第 5 步:样品测定。对样品进行扫描得到近红外光谱图,应用模型计算出其含量。

1.2 定性分析技术

1.2.1 峰位和指纹谱鉴别 不同种类天然产物所含化学成分不同,会导致含氢基团的倍频与合频振动频率的不同,反映在近红外图谱上就是峰位、峰数及峰强的不同,成分差异越大,近红外图谱的特征性越强。指纹谱鉴别是指通过简单的化学提取,除去相同成分,突出不同物质的特征峰信息,测定具有代表性组分的近红外图谱,以达到鉴别的目的。

本技术使用于所含化学成分不同的天然产物的鉴别,应用范围较小,需进一步运用数学或化学方法处理,以达到更准确的鉴别。

1.2.2 多变量统计分类技术 1 系统聚类分析 系统聚类分析是依据一种事先选定的相似性或非相似性度量(距离)和类间距离,用马氏距离和 Wald(类平均)类间距离经过计算建立谱系图,再根据谱系图决定分类结果。2 逐步聚类分析 逐步聚类法(或称动态聚类法)是依据距离进行分类的一种迭代方法。与系统聚类法相比,计算速度快并节省储存单元,但需事先指定分类数和适当初定值。每步迭代都对各类的中心(凝聚点)进行调整并按分类对象与中心的距离之远近进行归类,直到不变为止。3 主成分分析 主成分分析是一种简化数据结构、突出主要矛盾的多变量统计分类方法。用主成分进行判别分析,可因主成分的使用而降低维数。分类边界是用 k 最近邻法^[4](一种模式识别方法)判定,是一种非参数法。4 逐步判别分析 此法能在筛选变量的基础上建立线性判别模型。筛选是通过 F 检验逐步进行的。每一步选取满足指定水平最显著的变量并剔除因新变量的引入而变得不显著的原引入的变量,直到不能引入也不能剔除为止。

多变量统计分类技术的优点在于通过数学处理,可以找出隐藏在各自光谱中的信息特征,为同属

不同种的天然产物的分类鉴别提供一定的依据。

1.2.3 近红外光谱数据库鉴别 基本操作可分为建库和样品的鉴定两个步骤。在建库阶段,必须收集各种各样的能够鉴别的物质来扫描光谱。通过和库中参考光谱进行统计分析而计算出每一种物质所对应的阈值,这个阈值就可以作为鉴定新未知样品的标准。然后对库进行检验,确认库里的每一种物质都只能被唯一的鉴定,而不与其它物质混淆。在鉴定阶段,未知物质的光谱和库中每一物质的参考光谱进行比较,如果新光谱和库中参考光谱距离(欧氏距离)小于参考光谱对应的阈值,那么这个新样品可能和库中的这种物质属于同一物质;如果新样品光谱在库中多种物质阈值之内,就认为这个样品被这些物质混淆了;如果新样品的光谱在库中所有物质阈值之外,就认为这个样品不能用这个库来鉴定。

NIRDRS 数据库的建设是可行的,它的优点在于更全面、可靠地反映待测样品的特征信息。

2 近红外光谱技术在天然产物分析中的应用

2.1 定量中的应用

NIR 光谱技术较早的应用于农副食品,并已它作为小麦和奶类中蛋白质测定的标准方法。夏贤明^[5]等用近红外光谱法对绿茶的总含氮量、游离氨基酸、咖啡碱、茶多酚等 4 种品质成分进行了检测,用标准化学法来验证其相关系数(r)和标准偏差(s),经 t 检验,近红外法与化学法测定结果差异不显著,确认该方法可用于绿茶的品质检验。丁宁^[6]等应用近红外光谱法和人工神经网络技术对茶叶感官品质进行了评定。李庆春^[7]等运用近红外漫反射光谱法同时测定了小米中粗蛋白质、粗脂肪和赖氨酸的含量,经 t 检验,近红外法与标准化学法之间在 0.05 水准上无显著差异。金同铭^[8-9]等运用近红外非破坏测定西红柿中柠檬酸、苹果酸、琥珀酸、抗坏血酸的含量,与 HPLC 法相比,其复相关系数分别为 0.9952, 0.9935, 0.9966, 0.9904; 标准偏差分别为 0.003, 0.005, 0.493, 0.441。两种方法有相似的准确性和精密性。吉海彦、严衍禄^[10]等用 4 种化学计量法处理傅立叶变换近红外漫反射光谱,定量测定了谷物成分,并对 4 种方法进行了比较。张晔晔^[11]等用近红外傅立叶变换光谱法对完整油菜籽 3 种品质性状进行了研究,对蛋白质和硫甙含量测定效果较好,相关系数分别为 0.94 和 0.95, 相对误差分别为 0.021 和 0.162。

在烟草、中药中的应用也有许多报道。赵龙莲、闫顺耕^[12]等用近红外傅立叶变换光谱法对烟草中 9

种品质参数进行了同时测定。刘国林^[13]等将近红外光谱分析技术与人工神经网络或偏最小二乘法(PLS)相结合,对元胡止痛散模拟样本及实际样本中的两种组分进行了定量分析。

在国外相关文章也很多。Laporte MF^[14]等应用近红外光谱法测定牛奶中脂肪、蛋白质、酪蛋白的含量。Ren GX等应用近红外漫反射光谱测定西洋参根部粉末的几种主要成分的含量,并与HPLC方法进行比较,体现了近红外漫反射光谱的无损、快速等优点。Rontanen J^[16]应用近红外光谱法测定了肉芽形成过程中的含水量。Sugigama J^[17]等利用近红外光谱法测定了新鲜甜瓜中糖的含量。

2.2 定性中的应用

定性在天然产物的应用,聚类方法等应用较多。任瑞雪^[18]等用多变量统计分析技术从粉末药品的一阶导数近红外光谱成功地鉴别了芦丁的真药、假药和劣药。李睿^[19]等使用样本的近红外光谱之间的夹角正切值作为聚类统计量,用最短距离法对14种阿魏酸亚族植物样本的近红外光谱数据进行聚类分析,结果与传统植物学分类较为接近。刘国林^[20]等运用非线性映射技术处理中药蛇床子的近红外光谱数据,提取其主要特征,达到鉴别分类的目的。吴拥军^[21]等运用光纤近红外漫反射光谱技术对前胡族植物进行了系统聚类分析,结果与传统植物学分类基本一致,该方法应用于前胡族中3个亚族的分类是可行的。吴拥军^[22]等将近红外光谱技术应用于白芷类中药的鉴定研究,利用近红外光谱提供的内在成分信息,结合模式识别技术,成功地对白芷类中药进行了鉴定。何淑华^[23]等对3种吉林人参的近红外一阶导数光谱进行聚类分析,分析结果与形态学分类基本一致,具有较好的重现性和可靠性。

在仪器自身软件的基础上,进行改进,可取得更好的效果。李军会^[24]等运用人工神经网络算法处理近红外光谱,运用定性模型对70个大黄样品进行了真伪鉴别,分析结果良好,为中药大黄的药理分类提供了具有重要参考价值的数据。刘荔荔^[25]等将褶合光谱用于中药材的近红外漫反射光谱数据处理,以直观的差谱图及差谱点形式显示结果,使近红外漫反射光谱-褶合变换在中药材的定性鉴别方面具有独特的优势,拓宽了近红外漫反射光谱在中药材中的应用。Gonzalez^[26]等运用NIR光谱分析由聚乙二醇、纤维素和增稠剂组成的混合物,运用光谱定性程序将定性不好的样品依照波长、峰位的形状等与平均值的最大偏差分成4类。

综上所述,近红外光谱以快速方便、在线分析和无损分析等众多的分析优势,及其相关学科的不断发展,它必将在更广的领域尤其是天然产物领域有更深、更好的发展。近红外光谱的定性分析、非破坏在线分析和过程控制以及发展近红外分析技术的网络系统对促进该技术的发展、使信息资源共享并推广该技术有深远的意义。

参考文献:

- [1] Oslove BG. Comparative study on method of linearation and scatter correction in NIRDRS[J]. Spectroscopy International, 1989, 1(4): 33.
- [2] 吴玉田,宋洪杰. 药物分析新技术-近红外光谱法[J]. 军队医药工业. 1994, 4(5): 17.
- [3] Blanco M, Coello J, Iturriaga H. Near- infrared spectroscopy in the pharmaceutical industry[J]. The Analyst, 1998, 123(8): 135R.
- [4] Candolfi A, Wu W, Massart DL, et al. Comparison of classification approaches applied to NIR- spectra of clinical study lot[J]. J Pharm Biomed Anal 1998 (16) 1329.
- [5] 夏贤明,丁宁. 用近红外光谱法检测绿茶中品质成分的研究[J]. 分析化学. 1991, 19(8): 945.
- [6] 丁宁,夏贤明. NIRS和人工神经网络技术在茶叶感官品质评定中的应用[J]. 中国标准化. 2000(7): 47.
- [7] 李庆春,张玉良,王文真,等. 近红外漫反射光谱分析法同时测定小米中粗蛋白质、粗脂肪和赖氨酸含量[J]. 卫生研究. 1991, 20(2): 34.
- [8] 金同铭,宋芳. 黄瓜中Vc含量的非破坏分析法-近红外光谱法(NIRs)[J]. 食品科学. 1993, 6(总162): 68.
- [9] 金同铭. 非破坏评价西红柿的营养成分[J]. 仪器仪表与分析监测. 1997, (003): 0049.
- [10] 吉海彦,严衍禄. 化学计量学方法处理傅里叶变换近红外漫反射光谱定量测定谷物成分[J]. 计算机与应用化学. 1996, 13(2): 119.
- [11] 张晔晖,赵龙莲,李晓薇,等. 近红外傅立叶变换光谱法对完整油菜籽三种品质性状的研究[J]. 激光生物学报. 1998, 7(2): 138.
- [12] 赵龙莲,闵顺耕,严衍禄,等. 傅里叶变换的红外光谱法测定烟草中九种品质参数[J]. 光谱学与光谱分析. 1998, 13(4): 89.
- [13] 刘国林,陈国广,相秉仁. 近红外光谱技术在元胡止痛散定量分析中的研究[J]. 中国现代应用药学. 2000, 17(5): 383.
- [14] Laporte MF and Paquin P. Near- infrared analysis of fat, protein, and casein in cow's milk[J]. J Agric Food Chem. 1999, 47(7): 2600.
- [15] Ren GX and Chen F. Simultaneous quantification of ginsenosides in american ginseng (Panax quinquefolium) root powder by visible/near- infrared reflectance spectroscopy[J]. J Agric Food Chem. 1999, 47(7): 2771.
- [16] Rontanen J. Use of the NIR method for measurement of moisture content muring granulation[J]. Pharm Dev Technol. 2000, 5(2): 209.
- [17] Sugigama J. Visualization of sugar content in the flesh of a melon by NIR imaging[J]. J Agric Food Chem. 1999, 47(7): 2715.
- [18] 任瑞雪,李伟,任玉林,等. 多变量统计技术进行芦丁质量

- 控制的研究[J]. 数理医学杂志. 2000, 13(1):75.
- [19] 李睿, 李伟, 白云飞, 等. 近红外谱仪分析在中国伞形科阿魏亚族植物分类中的应用[J]. 西北植物学报. 2000, 04: 38.
- [20] 刘国林, 蔡金娜, 李伟, 等. 近红外光谱技术在中药蛇床子分类中的应用[J]. 计算机与应用化学. 2000, 017(001):0109.
- [21] 吴拥军, 李伟, 相秉仁, 等. 近红外漫反射光谱技术在前胡族植物分类中的应用探讨[C]. 见: 布鲁克光学仪器公司编. 傅立叶近红外谱仪技术及应用论文集. 武汉, 2000: 15.
- [22] 吴拥军, 李伟, 相秉仁, 等. 近红外光谱技术用于白芷类中药的鉴定研究[J]. 中药材. 2001, 24(1): 26.
- [23] 何淑华, 孙瑞岩, 任玉秋, 等. 近红外漫反射光谱法对吉林人参的分类探讨[J]. 吉林大学学报自然科学版. 2001, 26(1): 96.
- [24] 李军会, 向兰, 赵龙莲, 等. 人工神经网络近红外分析模型软件设计及其在中药大黄正伪鉴别中的应用研究[C]. 见: 布鲁克光学仪器公司编. 傅立叶近红外谱仪技术及应用论文集. 南京, 2001: 4.
- [25] 刘荔荔, 陆峰, 吴玉田. 近红外漫反射光谱—褶合变换数据库用于中药材的定性鉴别[C]. 见: 布鲁克光学仪器公司编. 傅立叶近红外谱仪技术及应用论文集. 南京, 2001: 9.
- [26] Gonzalez F, Pous R. Quality control in manufacturing process by near-infrared spectroscopy[J]. J Pharm Biomed Anal. 1995, 13(4-5): 419

收稿日期: 2002- 02- 19

RP- HPLC 法测定盐酸恩丹西酮氯化钠注射液的含量

邱瑞桂, 王世会(解放军 413 医院药剂科, 舟山 316000)

摘要 目的: 建立反相高效液相色谱法测定盐酸恩丹西酮氯化钠注射液含量的方法。方法: 采用 ODS 反相柱, 流动相为甲醇- 0.02M 磷酸二氢钾(58 : 42, pH= 6.0), 检测波长为 308nm。结果: 盐酸昂丹司琼在辅料中的回收率为 100.14%, 日内与日间精密度分别为 0.41% 与 0.54%。结论: 本法准确、快捷, 适用于测定盐酸恩丹西酮氯化钠注射液的含量。

关键词 恩丹西酮; 反相高效色谱法; 注射液

中图分类号: R927.2

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2002) 03- 0179- 03

Determination of ondansetron hydrochloride in natrium chloride infusion by a reversed-phase high performance liquid chromatography

QIU Rui-gui, WANG Shi-hui(Department of Pharmacy, No. 413 Hospital, Zhoushan 316000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a new method to determin ondansetron in a natrium chloride infusion. **METHLDS:** A reversed-phase high performance liquid chromatography was employed. The mobile phase was composed of methanol and 0.02M KH₂PO₄ solution (58 : 42, pH = 6.0). ODS was the stable phase. **RESULTS:** Recovery was 100.14%. Between-day and Within-day precision was 0.41% and 0.54% respectively. **CONCLUSION:** The method was rapid and correct. It is suitable for the determination of ondansetron in natrium chloride infusion.

KEY WORDS ondansetron, determination, RP-HPLC

盐酸恩丹西酮, 又名盐酸昂丹司琼、枢复宁(Zofran), 于 1990 年由 Glaxo Wellcome 公司开发研制, 主要用于预防和治疗因化疗与放疗所引起的恶心和呕吐, 是第一个高效竞争性和选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂^[1]。我国于 1996 年研制成功, 目前国内盐酸恩丹西酮的剂型主要有注射剂(小针)、片剂、胶囊剂等。由于小针剂在使用时需先稀释于葡萄糖或氯化钠输

注液中静脉输注, 稀释过程中可能带来各种问题影响制剂的质量, 因此我们将其研制成盐酸恩丹西酮氯化钠小容量输液, 以使盐酸恩丹西酮使用更方便, 更安全。文献报道有人采用紫外分光光度法测定盐酸恩丹西酮的含量^[2], 由于盐酸恩丹西酮的剂量较小(8mg), 误差较大, 在质量控制中我们采用更为准确的反相高效液相色谱法测定其含量。