

· 研究报告 ·

## 近红外光谱分析方法在七叶皂苷钠快速检测中的应用研究

王伯阳, 暴 依, 李 杰, 耿 铮 (中国人民解放军联勤保障部队药品仪器监督检验总站, 北京 100071)

**[摘要]** **目的** 利用近红外光谱分析技术建立一种七叶皂苷钠的快检方法, 用于注射用七叶皂苷钠药品的含量测定。**方法** 应用 OPUS 软件对采集光谱进行优化处理, 分别采用 PLS 算法和因子化算法, 建立定量模型和定性模型。**结果** 定量模型相关系数达到 0.9926, 交叉验证均方根误差为 0.253, 在预测试验中, 样品的预测值与真实测定值偏差均小于 5%, 能够准确预测七叶皂苷钠的含量。**结论** 本研究建立的定性模型可有效区分未参与建模的其他品种样品, 为该药品的快检筛查提供参考。

**[关键词]** 七叶皂苷钠; 近红外; 定量模型; 定性模型

**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)04-0364-04

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202002011

## Application of near infrared spectroscopy analysis method in rapid detection of sodium aescinate

WANG Boyang, BAO Yi, LI Jie, GENG Zheng (General Station for Drug & Instrument Supervision and Control, Joint Logistic Support Force of the PLA, Beijing 100071, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a fast detection method of sodium aescinate by using near infrared (NIR) spectroscopy analysis method for the determination of the content of sodium aescinate for injection. **Methods** OPUS software was used to optimize the collected spectrum. PLS algorithm and factorization algorithm were used to establish quantitative model and qualitative model. **Results** The correlation coefficient of the quantitative model reached 0.9926, the RMSECV deviation was 0.253. The deviation between the predicted value of the sample and the true measured value was less than 5%, which could accurately predict the content of sodium aescinate. **Conclusion** The qualitative model can effectively distinguish the samples of other varieties that have not participated in the modeling, and provide a reference for the rapid screening of the drug.

**[Key words]** sodium aescinate; near-infrared; quantitative model; qualitative model

七叶皂苷钠(sodium aescinate)是一种含酯键三萜皂苷的钠盐,呈白色或类白色结晶粉末,味苦而辛,提取自七叶树植物天罗栗(*Aesculus wilsonii* Rehd.)的干燥成熟种子,主要有效成分为七叶皂苷A、B、C和D<sup>[1]</sup>(见图1和表1),具有消炎、抗渗出、增加静脉张力、改善血液循环以及纠正脑功能失常等作用<sup>[2]</sup>。七叶皂苷钠在药物类别上按化学类药品管理,制剂主要包括注射用七叶皂苷钠、七叶皂苷钠片、复方七叶皂苷钠凝胶和七叶皂苷钠搽剂。注射用七叶皂苷钠及原料药的质量标准收载于《国家药品西药标准(化学药品地标升国标第十六册)》<sup>[3]</sup>;复方七叶皂苷钠凝胶和七叶皂苷钠搽剂的质量标准为新药转正标准;七叶皂苷钠片质量标

准执行国家食品药品监督管理局标准。

目前,七叶皂苷钠的测定方法主要有 HPLC 法、紫外分光光度法、薄层色谱法和酸碱滴定法<sup>[4]</sup>。其中,国家药品标准中规定的含量测定方法为酸碱滴定法,该法需要 4 h 以上的加热回流时间,且前处理过程复杂,而操作较简便的紫外分光光度法及薄层色谱法灵敏性和选择性又相对较差。因此,建立一种操作简便、选择性好的七叶皂苷钠快检方法,对于该药物的质量安全监管具有重要意义。近红外光谱分析法(near infrared spectrum, NIRS)是一种间接分析技术,通过建立目标物属性值与近红外光谱数据之间的关联模型,对待测样品进行定性或定量检测<sup>[5-6]</sup>。所建模型的质量常用决定系数( $R^2$ )和交叉验证均方根误差(RMSECV)等参数进行评价, $R^2$ 值越接近 1,说明样品测定值与预测值相关性越好;RMSECV 则决定了预测样品的误差大小,应与实验室标准方法的精密度相当。与传统

**[作者简介]** 王伯阳,博士,主管药师,研究方向:药品质量安全监管,Email: wangboyang19860820@163.com

**[通讯作者]** 耿 铮,硕士,药师,Email: 13581628217@163.com

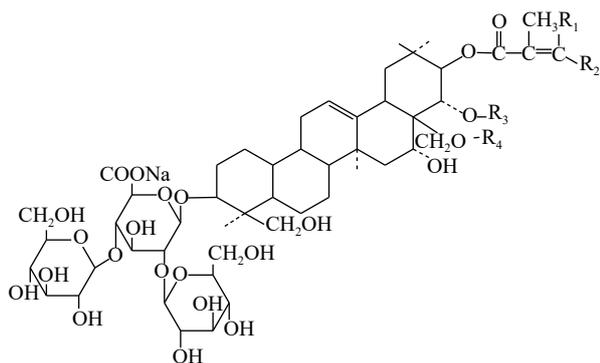


图1 七叶皂苷钠的化学结构式(分子式:  $C_{55}H_{85}NaO_{24}$ )

表1 七叶皂苷钠化学式中的取代基结构

名称	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
七叶皂苷钠A(β)	—CH <sub>3</sub>	—H	—COCH <sub>3</sub>	—H
七叶皂苷钠B(β)	—H	—CH <sub>3</sub>	—COCH <sub>3</sub>	—H
七叶皂苷钠C(α)	—CH <sub>3</sub>	—H	—H	—COCH <sub>3</sub>
七叶皂苷钠D(α)	—H	—CH <sub>3</sub>	—H	—COCH <sub>3</sub>

分析技术相比,具有分析速度快、成本低、效率高、重现性好等优点,可用于药品的在线无损分析<sup>[7-8]</sup>。

本文利用近红外光谱分析技术,建立了一种七叶皂苷钠的快检方法,用于注射用七叶皂苷钠药品的含量测定。本方法根据 OPUS 软件对采集光谱进行了优化处理,分别采用 PLS 算法和因子化算法,建立七叶皂苷钠的定量模型和定性模型。

## 1 试药与仪器

### 1.1 试药

试验使用 A 药厂 43 批次注射用七叶皂苷钠样品; B 药厂 4 批次注射用盐酸乌拉地尔样品; C 药厂 4 批次注射用胸腺五肽样品; D 药厂 4 批次注射用七叶皂苷钠样品; 试验用试剂均为分析纯,购自国药集团。

### 1.2 仪器

试验采用德国 Bruker 公司的 MPA 近红外光谱仪,装载 OPUS 软件;上海喆图公司的电热恒温水浴锅。

## 2 酸碱滴定法

取本品 30 支(10 mg 取 15 支),加乙醇-水(10 : 1)溶解,定量转移至 25 ml 量瓶中,并稀释至刻度,摇匀,精密量取 10 ml 至 100 ml 三角瓶中。加酚酞指示液 2 滴,用氢氧化钠溶液(0.01 mol/L)滴定至溶液显微红色后,精密加氢氧化钠滴定液(0.05 mol/L)5 ml,加热回流 4 h,用乙醇-水(10 : 1)

2 ml 洗涤冷凝管及瓶口,取出,放冷至室温,用盐酸滴定液(0.01 mol/L)滴定,并将滴定的结果用空白实验校正。每 1 ml 的氢氧化钠滴定液(0.05 mol/L)相当于 28.80 mg 的七叶皂苷钠。

## 3 模型建立

### 3.1 测定方法

近红外光谱检测采用光纤扫描方法,分辨率为 8 cm<sup>-1</sup>,样品扫描时间为 16 s,背景扫描时间为 32 s,扫描范围为 12500 cm<sup>-1</sup>~4000 cm<sup>-1</sup>。将光纤探头对准被测样品西林瓶底部(样品应均匀分布在西林瓶底部,保证探头扫描处样品均匀),测定 3 次,计算平均光谱。

### 3.2 定性模型的建立

#### 3.2.1 建模图谱

B 药厂 4 批次注射用盐酸乌拉地尔的 4 张光谱; C 药厂 4 批次注射用胸腺五肽的 4 张光谱; D 药厂 4 批次注射用七叶皂苷钠的 4 张光谱。

#### 3.2.2 建模方法

采集上述样品的近红外光谱,经一阶导数和矢量归一化法处理,平滑点数为 9,采用因子化法,设定谱段为 9037.3 cm<sup>-1</sup>。

#### 3.2.3 建模结果

用胸腺五肽定性模型,鉴定 B 药厂注射用盐酸乌拉地尔、C 药厂注射用胸腺五肽和 D 药厂注射用七叶皂苷钠样品,结果如表 2。结果表明,该定性模型可准确区分未参与建模的 3 个品种样品,可用于 A 药厂生产的注射用七叶皂苷钠定性检测。

### 3.3 定量模型建立

#### 3.3.1 建模样品

共采用 A 药厂的 43 批次注射用七叶皂苷钠样品。其中,38 批次样品用于建立定量模型,5 批样品用于模型验证。

#### 3.3.2 建模方法

采集样品的近红外光谱,求出平均光谱,根据 OPUS7.8 软件提供的优化结果,选择一阶导数和矢量归一化,以消除样品的基线偏移,降低背景及噪声干扰,提高信噪比,增强光谱特征。采用 PLS 算法,利用软件的预处理选择合适的谱段建模,得到注射用七叶皂苷钠含量测定校正模型,最后采用内部交叉算法,对模型进行验证。

#### 3.3.3 建模结果

注射用七叶皂苷钠定量模型的近红外光谱图详见图 2,内部验证的校正曲线见图 3, RMSECV/维数见图 4, R<sup>2</sup>/维数走势见图 5。结果显示,注射

表2 定性模型鉴定结果

样品名称	鉴定结果			组名称	鉴定结论
	匹配数	匹配值	阈值		
注射用乌拉地尔	1	0.01265	0.02330	注射用乌拉地尔	样品为注射用乌拉地尔
	2	0.68066	0.01932	注射用七叶皂苷钠	
	3	1.23027	0.01235	注射用胸腺五肽	
注射用胸腺五肽	1	0.00701	0.01235	注射用胸腺五肽	样品为注射用胸腺五肽
	2	0.55662	0.01932	注射用七叶皂苷钠	
	3	1.24993	0.02330	注射用乌拉地尔	
注射用七叶皂苷钠	1	0.00879	0.01932	注射用七叶皂苷钠	样品为注射用七叶皂苷钠
	2	0.55840	0.01235	注射用胸腺五肽	
	3	0.68452	0.02330	注射用乌拉地尔	

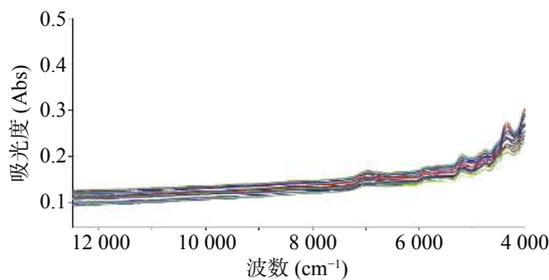


图2 注射用七叶皂苷钠定量模型近红外光谱图

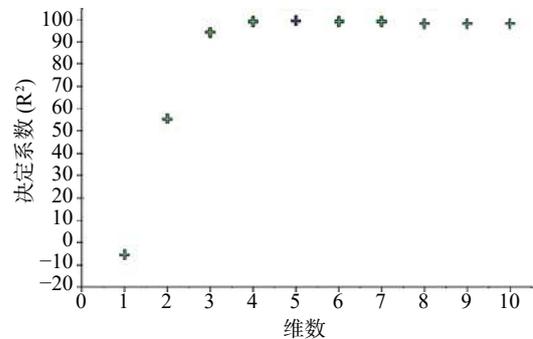
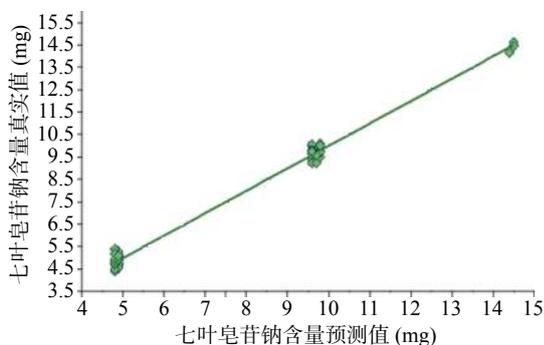
图5 R<sup>2</sup>/维数走势

图3 注射用七叶皂苷钠定量模型校正曲线

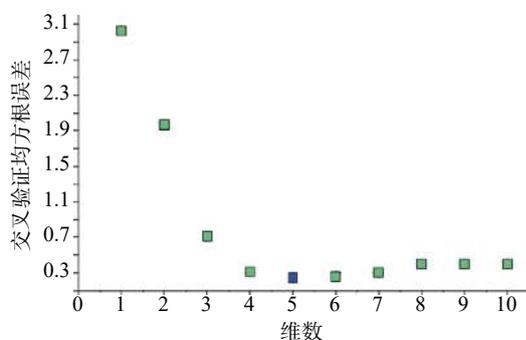


图4 交叉验证均方根误差/维数

用七叶皂苷钠定量模型  $R^2$  值达到 0.9926, RMSECV 为 0.253。在预测试验中,样品的预测值与酸碱滴定法测定值偏差均小于 5%(详见表 3),表明该模

型能够准确预测七叶皂苷钠的含量。

利用已建立的定量模型,对未参与建模的 5 批次样品进行外部交叉验证,并将结果转化为标示量百分比后与测定值比较,偏差均小于 1.5%(详见表 4),表明预测值和参考值相关性良好,所建定量模型稳定可靠,可用于样品中七叶皂苷钠含量的快速检测。

#### 4 讨论

近红外定性分析主要用于物质的判别和归类,扫描收集系列样品的近红外光谱,可组成一个多维变量空间,同类物质在该空间内处于相近位置,以此完成建模。通过调用相应模型数据,与待测样品近红外光谱进行比较评估,即可判定待测样品类别。本试验采集图谱,经一阶导数和矢量归一化(SUV)处理,可有效消除样品的基线偏移,降低背景及噪声干扰,提高信噪比,增强光谱特征;建立的注射用七叶皂苷钠定量模型,可准确预测目标成分含量,为药品快检筛查提供数据参考;定性模型,可有效区分未参与建模的其他品种样品,可用于同厂家注射用七叶皂苷钠的定性检测。与七叶皂苷钠的其他含量测定方法相比,本研究建立近红外光谱分析法模型专属性较好,具有高效、无损、操作简

表3 内部交叉验证法预测值与测定值的结果

样品编号	酸碱滴定法测定值(%)	预测值(%)	偏差(%)	样品编号	酸碱滴定法测定值(%)	预测值(%)	偏差(%)
1	93.2	95.4	2.2	20	95.8	95.9	0.1
2	95.8	96.8	1.0	21	97.6	96.6	-1
3	97.9	96.6	-1.3	22	97.5	98.4	0.9
4	96.2	96.1	-0.1	23	97.1	96.6	-0.5
5	96.9	95.8	-1.1	24	96.4	96.5	0.1
6	96.4	96.8	0.4	25	96.9	96.7	-0.2
7	95.9	96.2	0.3	26	97.3	97.0	-0.3
8	96.8	96.7	-0.1	27	96.7	97.0	0.3
9	97.1	97.3	0.2	28	97.2	97.1	-0.1
10	96.6	96.7	0.1	29	96.9	97.2	0.3
11	96.6	96.4	-0.2	30	94.4	94.5	0.1
12	97.1	97.3	0.2	31	96.5	96.2	-0.3
13	95.9	95.9	0	32	96.8	96.9	0.1
14	97.1	97.5	0.4	33	97.9	97.0	-0.9
15	96.8	96.8	0	34	97.5	96.8	-0.7
16	95.7	96.4	0.7	35	90.8	95.2	4.4
17	96.3	96.0	-0.3	36	90.1	95.0	4.9
18	96.4	96.4	0	37	96.1	96.5	0.4
19	97.5	96.6	-0.9	38	98.0	96.7	-1.3

表4 定量模型外部交叉验证结果

样品编号	酸碱滴定法测定值(%)	预测值(%)	偏差(%)
39	95.9	96.7	0.7
40	96.8	97.5	0.7
41	96.2	97.4	1.2
42	97.6	98.0	0.4
43	96.6	97.3	0.7

单、结果准确等特点,能满足在药品质量安全监管工作中,开展批量样品现场快检的要求。在对不同厂家的注射用七叶皂苷钠进行的含量预测时发现,因不同厂家样品使用的辅料、西林瓶、灌装样品厚度均存在较大差异,致使不同厂家预测结果与实际测量值偏差较大,预测值与容量分析法含量测定结果偏差可达47.0%。因此,本实验所建定量模型仅适用于同厂家样品含量预测,在实际应用中,可针对不同厂家建立系列定量模型,用于该药品的快速鉴定检测。

【参考文献】

- [1] 林红,田颂九,陈文程. HPLC法测定注射用七叶皂苷钠中七叶皂苷A和B的含量[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(12): 1443-1445.
- [2] 何静. 七叶皂苷钠治疗周围性面神经炎[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(4): 224-225.
- [3] 国家药典委员会. 国家药品标准(化学药品地方标准上升国家标准第十六册)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 8
- [4] 程正达,李信炯. 紫外分光光度法测定七叶皂苷钠含量[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(10): 646-647.
- [5] 倪力军,韩明月,张立国,等. 基于稳定一致波长筛选的无标样近红外光谱模型传递方法[J]. 分析化学, 2018, 46(10): 1660-1668.
- [6] 张卫民,何文,吴拥军. 近红外光谱结合偏最小二乘法测定复方阿司匹林/双嘧达莫成分含量[J]. 云南化工, 2019, 46(8): 84-86.
- [7] 陈啟兰. 近红外光谱法测定片仔癀中皂苷类成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1596-1600.
- [8] 曹霞飞,毛新武,宋安华,等. 建立注射用还原型谷胱甘肽钠近红外光谱法快速比对模型的研究[J]. 中国医药科学, 2019, 9(9): 27-32.

【收稿日期】 2020-02-06 【修回日期】 2020-05-25

【本文编辑】 陈盛新