

非线性建模红外光谱法测定对乙酰氨基酚原料药的含量^Δ

裘兰兰*,李明梅(盐城卫生职业技术学院,江苏盐城 224005)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3850-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.35

摘要 目的:为利用红外光谱法进行对乙酰氨基酚无损检测提供理论依据。方法:准确称取0.002~0.02 g的对乙酰氨基酚原料药,分别加入0.2 g的溴化钾,充分研磨并混合均匀,采用溴化钾压片法配制待测供试品。光源使用空心阴极灯,扫描频次为30次,分辨率 0.5 cm^{-1} ,扫描范围 $4\ 000\sim 400\text{ cm}^{-1}$,测定并记录红外吸收光谱,对药物的特征吸收峰进行筛选,从而确定最佳的特征吸收峰。运用数学建模方法分别建立线性模型和非线性模型。结果:本试验选择用吸光强度较弱但特征性较强的 $1\ 016\text{ cm}^{-1}$ 吸收峰进行分析。通过建立模型并进行计算可知,非线性模型检测的准确性远高于线性模型检测的准确性,非线性模型方程的 $r=0.942$ 。结论:非线性建模红外光谱法测定对乙酰氨基酚原料药含量是可行的,其适用于对乙酰氨基酚的无损、快速在线质量控制。

关键词 对乙酰氨基酚;非线性模型;红外光谱法;含量测定

Content Determination of Paracetamol by the Nonlinear Quantitative Model with Infrared Spectroscopy

QIU Lanlan, LI Mingmei (Yancheng Vocational Institute of Health Sciences, Jiangsu Yancheng 224006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide theoretical basis for the detection of paracetamol by infrared spectroscopy. METHODS: 0.002-0.02 g paracetamol was accurately weighed, added into 0.2 g potassium bromide, respectively, fully ground and well mixed, potassium bromide pressing plate method was used for to-be-tested test sample. Using hollow cathode lamp as light, scanning frequency was 30 times, resolution was 0.5 cm^{-1} , scan range was $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$, infrared absorption spectrum was determined and recorded to select the characteristic absorption peaks, then determine the optimized characteristic absorption peaks. Linear and nonlinear models were respectively established by using mathematics modeling methods. RESULTS: $1\ 016\text{ cm}^{-1}$ absorption peak with weaker absorbance but stronger features was selected for the analysis. According to the model establishing and calculation, the accuracy of the nonlinear model was much higher than the linear model, $r=0.942$. CONCLUSIONS: Nonlinear quantitative model for quantitatively determining the content of paracetamol is feasible, and suitable for the on-destructive and rapid on-line quality control of paracetamol.

KEYWORDS Paracetamol; Nonlinear model; Infrared spectrum; Content determination

对乙酰氨基酚,又称扑热息痛,国际通用名称为Paracetamol,简称为APAP,是一种临床常用的非甾体类解热镇痛抗炎药。该药解热镇痛作用虽然缓慢,但是持续时间长,相对于阿司匹林而言,其具有作用持久、不良刺激小以及过敏反应发生率低等多种优势。但是,由于该药化学性质并不十分稳定,且难溶于水,所以较难控制质量。当前,对乙酰氨基酚的分析方法较多,主要有紫外分光光度法(UV)和高效液相色谱法(HPLC)^[1]。而为了减小和避免检测中的干扰,以上方法都必须进行前处理。红外光谱法可对样品进行无损非破坏性定量分析,具有定量速度快、操作简便以及使用样品数量较少等优点^[2]。以往对于对乙酰氨基酚的红外光谱法研究多停留在谱图分析的定性鉴别以及采用拉曼光谱进行定性分析,这种分析方式较为单一,未能实现对该药的定量分析^[3-4]。本试验采用非线性建模红外光谱法对该药进行了含量测定的研究,并与线性建模方式的测定结果进行了比较,旨在为利用红外光谱法进行对乙酰氨基酚无损检测提供理论依据。

1 材料

^Δ 基金项目:江苏省高校品牌专业建设工程资助项目(No. PPZY2015A097);江苏省教育厅高校优秀中青年骨干教师和校长境外研修项目

* 讲师,硕士。研究方向:药物分析技术专业建设、药物检测技术课程建设及改革、药品质量检测方法的建立。E-mail:99809193@qq.com

1.1 仪器

IR Affinity-1 傅里叶变换红外分光光度计(日本岛津公司);AL104 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];

1.2 药品与试剂

对乙酰氨基酚原料药(批号:0901001,纯度>99.9%)、溴化钾(分析纯)均来源于国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 样品制备与光谱采集

使用溴化钾作为样品的稀释剂。准确称取0.01 g的对乙酰氨基酚原料药,加入0.2 g的溴化钾,放入到容器内,充分研磨并混合均匀,密封保存(作为对照)。

另分别准确称取0.002、0.004、0.006、0.008、0.010、0.012、0.016、0.02 g的对乙酰氨基酚原料药,分别加入0.2 g的溴化钾,放入到容器内,充分研磨并混合均匀,密封保存(作为待测供试品)。准确称取0.05 g的对乙酰氨基酚与溴化钾的混合粉末进行压片,并对每片进行检测,保证对乙酰氨基酚的含量在0.002~0.02 g之间。

光源为空心阴极灯,扫描频次为30次,分辨率 0.5 cm^{-1} ,扫描范围 $4\ 000\sim 400\text{ cm}^{-1}$,对上述采用溴化钾压片法配制的对照和待测供试品,扫描3次,取平均值,记录数据。

2.2 对乙酰氨基酚的红外光谱图解析

采用“2.1”项下方法,分别采集对乙酰氨基酚(对照)的红

外光谱图和不同含量对乙酰氨基酚原料药的红外光谱图, 详见图1和图2。

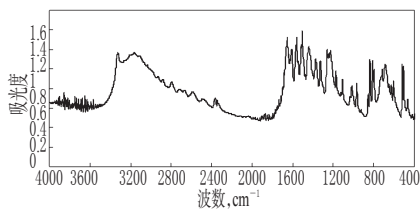


图1 对乙酰氨基酚的红外光谱图

Fig 1 IR spectra of paracetamol

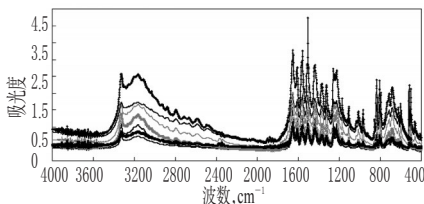


图2 不同含量对乙酰氨基酚原料药的红外光谱图

Fig 2 IR spectra of different contents of paracetamol

从图1可见,在 3200 cm^{-1} 处出现一个强峰,经过分析可以得知,该峰为羟基的伸缩振动峰。在 $1650\sim 1300\text{ cm}^{-1}$ 范围内,存在较多吸收峰,该区域内的峰表明该药中存在苯环。而在 1016 cm^{-1} 前后也存在明显的吸收峰,这种吸收峰为C—O单键的伸缩振动峰。另外,在苯环取代基的位置上,也出现了吸收峰,从图中可以看出在 $900\sim 700\text{ cm}^{-1}$ 这个范围。

从图2可见,对乙酰氨基酚原料药与溴化钾混合的比例不同时,其吸光度也会不同,对乙酰氨基酚含量越高则吸光度越强。试验过程中发现,在 1650 cm^{-1} 时吸光度陡然升高,从图中可以看出吸收峰吸光强度太大,基本都 >1.5 ,所以本试验选择用吸光强度较弱但特征性较强的 1016 cm^{-1} 吸收峰进行分析,而没有选择吸光强度较强而特征性较弱的 1650 cm^{-1} 吸收峰进行分析,提高了定量分析的准确性。

2.3 非线性模型建立及应用分析

配制对乙酰氨基酚含量分别为1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%的系列待测供试品,按“2.1”项下方法分别进行测定。从结果来看,不同对乙酰氨基酚含量的供试品在 1016 cm^{-1} 所得到的峰值是不同的,会出现较为明显的变化,因此将对乙酰氨基酚含量(%)作为横坐标(x)、 1016 cm^{-1} 处的吸光度值作为纵坐标(y),运用数学建模方法分别建立线性模型与非线性模型(见图3,直线为线性模型,曲线为非线性模型),得线性模型方程为 $y=0.1033x+0.2815$ ($r=0.8931$),非线性模型方程为 $y=0.0004x^3-0.018x^2+0.2348x+0.0776$ ($r=0.942$)。

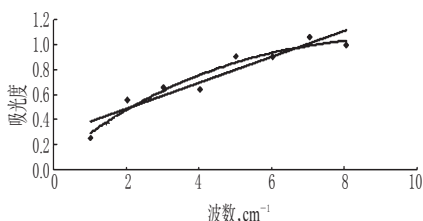


图3 线性模型与非线性模型

Fig 3 Linear model and nonlinear model

从图3可见,对乙酰氨基酚的吸光度与其含量之间基本呈正相关关系,即对乙酰氨基酚含量越高其吸光度值就会越大。

线性模型是一种较为传统的建模方法,其难度较低,在一般药物的初步分析中应用较广泛;非线性模型则是难度较高

的模型,而且这种模型适用范围存在一定的局限性。从图3可见,随着对乙酰氨基酚含量的增加,其在 1016 cm^{-1} 处的吸光度值进一步增大,采用线性模型建模的 $r=0.8931$,非线性模型的 $r=0.942$ 。表明此变化趋势用非线性模型的拟合度要高于线性模型。由此可见,采用红外光谱法测定对乙酰氨基酚原料药的含量,线性模型在检测中会出现较大的误差,使用非线性模型检测的结果更加准确。

3 讨论

通过对乙酰氨基酚的红外光谱图解析可知, 1650 cm^{-1} 为最大吸收波长。但试验发现,由于此处的吸光度太大,极少量的样品就导致吸光度 >1.5 ,且不论样品是否增加,对于该样品的吸光度不会产生任何影响,从而使吸光度与取样量不呈良好的定量关系。同时研究发现,采用 1016 cm^{-1} 进行定量时,当对乙酰氨基酚的含量增加时,其吸光度值也相应增大,呈现良好的定量关系,故选择 1016 cm^{-1} 为测定波数。

研究发现,药品取样量的准确与否直接关系到试验能否顺利进行。由于红外光谱法进行定量时,取样的过程都在研钵中进行,这是红外光谱法实现无损分析的一大优点,同时也是其一个局限的方面,因为容易导致取样不准确。本试验中,笔者在取样时严格控制好对乙酰氨基酚原料药的量及溴化钾的量,包括压制片重的量,从而较为科学地计算出对乙酰氨基酚的含量,进而对其吸光度进行分析,记录光谱图,建立模型。在这个研究过程中,必须注意的是,原料药检测之前要对其进行研磨,保证其与溴化钾充分搅拌,混合均匀。尤其是在供试品的测定中,应通过不断地震动使原料药与溴化钾尽可能地紧密堆积^[6-9]。如果在进行了两次检测操作后,光谱出现重叠,同时 r 接近了100%,即可表示样品合格。为了消除检测中出现的光谱漂移现象,可通过多元散射校正法(MSC)对测定的光谱进行预处理,从而去除预测当中可能存在的不等性影响^[6]。

白雁、章顺楠、聂黎行等^[7-10]通过研究发现,红外光谱能够提供更加准确、全面的分子结构、分子振动状态等方面的详细信息,而且供试品的制备简单,且谱峰较为尖锐,不易重叠,从而提高了振动频率的分辨准确性,有利于解析的完成。尽管红外光谱法有许多优点,但也存在一些无法避免的缺点,如取样的准确性问题,而这个问题也导致了整个方法的定量准确度比UV法、HPLC法要低一些。可以通过采用在红外光谱仪上添加一些准确度更高的进样附件,如连接衰减全反射(ATR)光谱附件,或者与化学计量学相结合,来提高红外定量时的准确度。

从对乙酰氨基酚原料药的测定结果来看,建立非线性模型方程比线性模型方程的 r 更好,准确度更高。因此,可以通过非线性建模红外光谱法来对其含量进行测定,利用此方法可以实现对乙酰氨基酚的无损、快速在线质量控制。

参考文献

- [1] 王荣,孙东坡.高效液相色谱法测定感冒灵冲剂中的对乙酰氨基酚含量[J].药学进展,2001,25(3):172.
- [2] 何书美,乔兰侠,刘敬兰.红外光谱法测定芹菜叶提取物中总黄酮的含量[J].分析科学学报,2008,24(2):201.
- [3] 阎姝,徐茂玲,图雅,等.红外光谱法对双黄连粉针剂的定性定量分析[J].光谱学与光谱分析,2009,29(6):1558.
- [4] 李波霞.红外光谱技术及化学计量学在党参、当归定性定量模型研究中的应用[D].兰州:兰州大学,2009.
- [5] 蒋朝军,陈渝飞,王冰,等.近红外光谱法快速分析感康中

UPLC-MS/MS法测定注射用埃索美拉唑钠的含量^Δ

张雪宁^{1*}, 张利敏^{2#}, 张静², 周春华¹, 张乾¹, 侯志飞²(1.河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050000; 2.河北化工医药职业技术学院制药工程系, 石家庄 050026)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3852-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.36

摘要 目的: 采用超高效液相色谱串联质谱法(UPLC-MS/MS)测定注射用埃索美拉唑钠的含量。方法: UPLC色谱柱为ZORBAX Eclipse Plus C₁₈, 流动相为0.1%甲酸-甲醇(73:27, V/V), 流速为0.3 ml/min, 柱温为35℃, 分析时间为5 min, 进样量为2 μl; 离子化模式为正离子模式, 离子源温度为150℃, 毛细管电压为3.0 kV, 锥孔电压为50 V, 锥孔气流量为150 L/Hr, 脱溶剂气温度为450℃, 脱溶剂气流量为900 L/Hr, 雾化气压力为7.0 Bar, 母离子扫描范围为100~800 m/z, 工作模式为多反应监测模式。结果: 埃索美拉唑的检测质量浓度线性范围为0.2~20.0 ng/ml($r=0.9997$); 定量限为50 pg/ml; 精密度、稳定性、重复性试验的RSD<2%; 回收率为99.93%~100.05% (RSD=0.1%, $n=9$)。结论: 该方法操作简便、结果准确, 可用于测定注射用埃索美拉唑钠的含量。

关键词 注射用埃索美拉唑钠; 含量测定; 超高效液相色谱串联质谱法

Content Determination of Esomeprazole Sodium for Injection by UPLC-MS/MS

ZHANG Xuening¹, ZHANG Limin², ZHANG Jing², ZHOU Chunhua¹, ZHANG Qian¹, HOU Zhifei² (1.Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2.Dept. of Pharmaceutical Engineering, Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050026, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of Esomeprazole sodium for injection. METHODS: UPLC-MS/MS was performed. The column of ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ with 0.1% formic acid-methanol(73:27, V/V) at a flow rate of 0.3 ml/min, column temperature was 35℃, analysis time was 5 min, injection volume was 2 μl; ionization mode was positive ion mode, ion source temperature was 150℃, capillary voltage was 3.0 kV, cone voltage was 50 V, cone flow was 150 L/Hr, desolvation temperature was 450℃, desolvation gas flow was 900 L/Hr, nebuliser pressure was 7.0 Bar, parent ion scan range was 100-800 m/z, working mode was multiple reaction monitoring mode. RESULTS: The linear range of esomeprazole was 0.2-20.0 ng/ml($r=0.9997$); the limit of quantitation was 50 pg/ml; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2%; recovery was 99.93%-100.05% (RSD=0.1%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple and accurate, and can be used for content determination of Esomeprazole sodium for injection.

KEYWORDS Esomeprazole sodium for injection; Content determination; UPLC-MS/MS

埃索美拉唑为新一代的质子泵抑制剂, 是奥美拉唑的左旋异构体, 对胃食管反流和已愈合的腐蚀性食管炎的维持治疗均有显著疗效^[1-2]。该药于2001年在美国和欧洲国家获准上市, 2003年在我国获准上市。该药是通过特异性抑制胃壁细胞质子泵减少胃酸分泌来发挥作用^[3-5], 由于其具有强烈而持久的酸抑制作用, 同时对胃黏膜也有一定的保护作用, 因此

该药是目前治疗酸相关性疾病的首选药物^[6-11]。目前对埃索美拉唑钠的含量测定有滴定法和高效液相色谱法^[12], 但尚未见采用超高效液相色谱串联质谱法(UPLC-MS/MS)测定该药含量的报道, 因此本课题组参考相关文献^[13], 采用UPLC-MS/MS法测定注射用埃索美拉唑钠的含量, 以建立专属性强、灵敏度高, 操作简单、快速测定含量的方法。

对乙酰氨基酚和盐酸金刚烷胺的含量[C]//当代中国近红外光谱技术: 全国第一届近红外光谱学术会议论文集. 北京: 中国石化出版社, 2006: 596-600.

[6] Shervington LA, Sakhnini N. A quantitative and qualitative high performance liquid chromatographic determination of acetaminophen and five of its para-substituted derivatives[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2000, 24(1): 43.

Δ 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(No.20150261)

* 主管药师。研究方向: 临床药学和药物分析。电话: 0311-66007385。E-mail: Zxn20160101@sina.com

通信作者: 副教授, 硕士。研究方向: 药学教学及新药研发。电话: 0311-85110165。E-mail: Zhanglimin201601@sina.com

[7] 白雁, 张威, 王星. 近红外光谱法测定不同厂家银黄颗粒中黄芩苷含量[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(2): 166.

[8] 章顺楠, 杨海雷, 刘占强, 等. 近红外光谱法在线监测复方丹参滴丸料液中有有效成分含量[J]. *药物分析杂志*, 2009, 29(2): 192.

[9] 聂黎行, 王刚力, 李志猛, 等. 近红外光谱法在中药辅料质量控制中的应用[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(17): 2 185.

[10] 白雁, 李艳英. 近红外光谱法快速分析不同厂家的一清颗粒[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(20): 2 413.

(收稿日期: 2015-10-09 修回日期: 2016-08-18)

(编辑: 周 箐)