

微球的近红外漫反射光谱聚类分析鉴别

徐立平¹, 朱斌² (1. 中国人民解放军第 100 医院药械科, 江苏 苏州 215000 2. 中国人民解放军第 97 医院药剂科, 江苏 徐州 221004)

摘要 目的: 采用近红外漫反射光谱技术, 对 3 种样品进行快速鉴别, 为微球的鉴别提供新的手段。方法: 采用聚类分析方法进行定性鉴别。结果: 聚类分析结果显示 3 种样品可完全区分。结论: 该方法简便、快速、低消耗, 可用于微球的鉴别与质量控制。

关键词 近红外漫反射光谱; 聚类分析; 微球

中图分类号: R927 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)01-0061-02

Identification of microspheres with clustering analysis by near-infrared diffuse reflectance spectrometry

XU Liping¹, ZHU Bin² (1. Department of Pharmacy, 100st Hospital of PLA, Suzhou 215000, China 2. Department of Pharmacy, 97st Hospital of PLA, Xuzhou 221004, China)

ABSTRACT Objective To establish a clustering analysis of microspheres by near infrared diffuse reflectance spectrometry. **Methods** Near infrared diffuse reflectance spectroscopy combined with clustering analysis was used in the identification of microspheres. **Results** The results of clustering analysis are obviously different, and the three samples of microspheres can be distinguished. **Conclusions** This method is rapid, simple, low cost and can be used in the identification and quality control of microspheres.

KEY WORDS NIRDRS; clustering analysis; microspheres

近年来, 近红外光谱 (NRS)^[1] 技术在药剂学方面的应用有了一定的发展, 在片剂的溶出度测定、包衣厚度的检测, 制药过程中的混合、造粒、封装、粉磨压片的监控等方面都已有应用。NRS 从早期的有损分析发展到现在的无损分析, 该技术所具备的这种传统分析方法具有无可比拟的优越性, 为实现药物制剂生产过程实时在线质量控制及制剂分析提供了新的手段。

微球 (microsphere) 是指药物溶解或者分散在高分子材料基质中形成的微小球状实体, 粒径在 1~250 μm 之间, 属于基质型骨架微球^[2]。它可以作为药物的载体而成为一种新的给药系统, 也可以包载一种或者多种药物, 或者包载阻滞剂、促进剂和磁性粒子。微球样品与原料药的物理混合样品在外观上基本没有区别, 在生产过程中很容易将其混淆, 可能会造成不必要的损失, 因此有必要对其建立一个快速、无损而专属的鉴别方法。此外, 包封率也是考察微球制剂工艺的一个重要指标, 对包封率的控制是微球制剂质量控制的一项重要内容。本实验以聚乳

酸微球为模型药物, 首次运用近红外漫反射光谱 (near infrared diffuse reflectance spectroscopy NIRDRS) 技术对空白微球、含药微球与微球的成核材料聚乳酸与布比卡因原料药的物理混合进行鉴别。本实验对原料药物物理混合样品及成品微球鉴别的同时, 为 NIRDRS 用于微球包封率的定量测定提供理论依据^[3]。

1 材料与方法

1.1 仪器与样品 VECTOR 22/N 傅立叶变换近红外光谱仪 (德国 Bruker 公司); 万分之一电子天平 (上海天平仪器厂)。样品见表 1。

表 1 各样品文件编号

空白微球	物理混合	盐酸布比卡因微球
Pt-1.0	12.0	1100-1.0
Pt-2.0	13.0	1105-1.0
Pc-1.0	14.0	1106-1.0
Pc-2.0	15.0	1111-1.0

1.2 实验条件 测定方式为积分球漫反射, 扫描次数 64 次, 扫描范围为 3 700~12 000/cm, 分辨率 4/cm。

作者简介: 徐立平 (1975-), 男, 硕士, 主管药师。Tel (0512) 65063670
E-mail: zhu97bit@yahoo.com.cn

1.3 实验方法 空白微球及盐酸布比卡因微球由上海第二军医大学药学院药剂教研室制备, 盐酸布比卡因与聚乳酸的物理混合: 按盐酸布比卡因微球的比例取两原料, 过 120 目筛, 混合均匀, 取上述样品约 2 g 置测量杯中, 以金箔为参比, 按实验条件进行扫描, 每个样品重复测定 5 次, 求平均光谱。

1.4 数据处理 原谱处理: 21 点平滑后求一阶导数、25 点平滑后求二阶导数, 用 OPUS/INDENT 定性分析软件进行聚类分析, 预处理方法: First Derivative+Vector Normalization, 谱区范围为 8 717~3 710/cm, 聚类方法为 Ward's Algorithm。

2 结果与讨论

2.1 3 种样品的 NIRDRS 图谱 聚乳酸是 3 种样品的主要基质, 因此其 NIRDRS 图谱都很相似, 但由于其粒子的物理状态存在很大的差异, 造成散射系数 (S) 的变化, 且成分上也有一定差异, 所以光谱图还是存在着细微的差别, 三种样品的原谱及一阶导数谱见图 1、2。

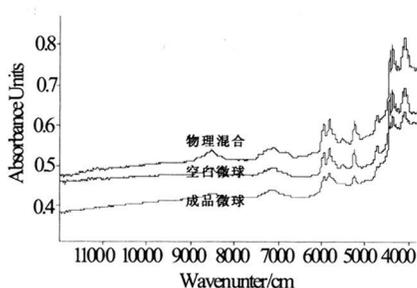


图 1 3 样品的 NIRDRS 原谱图

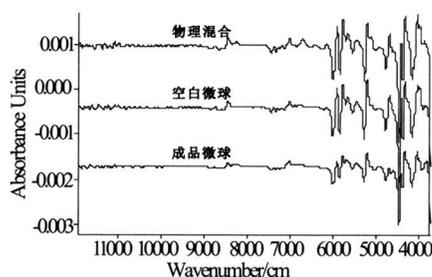


图 2 3 样品的 NIRDRS 一阶导数谱图

2.2 3 种样品的聚类分析 从图谱上我们很难发现其细微差别, 所以运用聚类分析的方法对其进行了鉴别, 聚类分析结果见树状图 3。

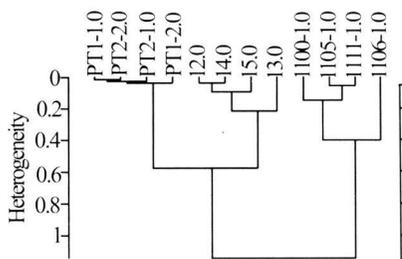


图 3 3 种样品的聚类分析结果

由于 3 种样品存在成分、粒径及其对光的漫反射等的差异, 这些差异隐藏在各自的 NIRDRS 中, 通过聚类分析, 找出不同种之间的信息特征, 可达到鉴别的目的。将原谱进行求导变换, 将隐藏的信息突出出来, 能获得最佳分类效果。从上图我们可以看出, 聚类分析能够通过距离的大小, 将 3 种样品明显地各自聚为一类, 通过该方法可以很快地对空白微球、盐酸布比卡因与聚乳酸的物理混合、盐酸布比卡因聚乳酸微球进行鉴别。此法鉴别快速、结果准确、专属性强。

2.3 讨论

2.3.1 微球的常规分析方法, 不仅需要一系列的预处理, 操作繁琐, 更遗憾的是将样品破坏, 对于成本昂贵的药物和辅料, 摸索制剂条件时制备的样品量一般较少, 但要检测的指标较多, 样品量往往不能满足常规的分析方法的要求, 而无损伤的 NRS 分析方法可以同时测定多个指标, 完全满足品质分析的需要。在批量生产过程中, NIRS 分析仪器可以达到在线分析, 人们根据在线分析结果及时调整制剂工艺条件, 简化分析程序, 节约时间, 可以带来显著的经济效益和社会效益。

2.3.2 本实验在达到快速、无损鉴别目的同时, 为微球包封率的定量考察提供一定依据, 由于时间关系和没有微球包封率的标准值, NIRDRS 法测定微球包封率的定量模型研究有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 吴瑾光. 近代傅立叶变换红外光谱技术及应用 (上卷 第八章) [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1994, 251.
- [2] 毕殿洲, 药剂学 (第 4 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 461.
- [3] 朱 斌, 王荣恩, 林培英, 等. NIRDRS 法对微球的粒径及跨度的研究 [J]. 药物分析杂志, 2005, 25 (1): 8.

收稿日期: 2008-02-25

(上接第 17 页)

- [15] Su X, Kong L, Lei X, *et al*. Biological fingerprinting analysis of traditional Chinese medicines with targeting ADM E/Tox property for screening of bioactive compounds by chromatographic and MS methods [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2007, 7 (1): 87.

- [16] Case R, J Wang Y, Franzblau SG, *et al*. Advanced applications of counter current chromatography in the isolation of antitubercular basis constituents from *Dracaena angustifolia* [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1151 (1-2): 169.

收稿日期: 2008-06-30