

建立近红外相关系数法模型快速准确筛查假劣药品

韩吴琦¹, 吕晋², 黄永丽^{3*} (1. 开封市食品药品检验所, 开封 475000; 2. 曲靖市食品药品检测中心, 曲靖 655000; 3. 河南大学淮河临床学院, 开封 475000)

摘要 目的: 快速准确筛查鉴别假劣药品。方法: 建立近红外相关系数法模型快速准确筛查打击假劣药品。结果: 近红外相关系数法模型可快速准确筛查假劣药品, 筛查准确率达84.5%。结论: 该方法建模容易, 鉴别快速, 操作简单, 结果准确, 对今后打击假劣药品具有不同寻常的意义, 可在现场监督检查时推广应用。

关键词: 近红外; 相关系数法; 建立模型; 假劣药品

中图分类号: O657.33 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)07-0809-04
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.07.014

Establishment of A Near-infrared Correlation Coefficient Model for Fast and Accurate Screening of Counterfeit and Inferior Drugs

Han Wuqi¹, Lü Jin², Huang Yongli^{3*} (1. Kaifeng Institute for Food and Drug Control, Kaifeng 475000, China; 2. Qujing Food and Drug Inspection and Testing Center, Qujing 655000, China; 3. Huaihe Clinical College of Henan University, Kaifeng 475000, China)

Abstract Objective: To quickly and accurately screen and identify counterfeit and inferior drugs. **Methods:** A near-infrared correlation coefficient model for rapid and accurate screening of counterfeit and inferior drugs was established. **Results:** The near-infrared correlation coefficient model could quickly and accurately screen counterfeit and inferior drugs. The screening accuracy rate was 84.5%. **Conclusion:** The establishment of the model is easy and the method is fast in identification, simple in operation and accurate in result. It is of unusual significance in cracking down on counterfeit and inferior drugs in the future, and it can be popularized and applied in on-site supervision and inspection.

Keywords: near-infrared; correlation coefficient method; establishment of a model; counterfeit and inferior drugs

近几年来, 药品制假多以价格贵、使用量大, 以符合药典检查项目为制假目标, 以在中成药或保健食品的胶囊壳上添加化学药品为手段, 制假售假手段更隐蔽。近红外光谱技术具有独特的优点, 近年来在药物领域也有很多应用^[1-15]。笔者利用近红外光谱仪建立了适合基层执法人员使用的近

红外特征谱段相关系数模型, 具有建模容易、鉴别快速、操作简单和结果准确的特点, 希望对打击假劣药品工作具有借鉴意义。

1 仪器与样品

1.1 仪器

Matrix-F 近红外光谱仪, 手持光纤固体探

头(德国布鲁克仪器公司); OPUS 5.0 分析软件(德国布鲁克仪器公司)。

1.2 样品

阿莫西林胶囊、头孢氨苄非铝塑胶囊、头孢拉定胶囊、盐酸雷尼替丁胶囊、甲硝唑片等20个不同厂家的10种品种。

2 原理与建模检测方法

2.1 原理

相关系数法是指在选定的谱段范围内将待测光谱与参考光谱进行比较,得到相关系数,以此来判断未知样品与参考样品在某种性质上是否相一致,相似度越高, r 值越接近1。计算公式如下:

$$r = \frac{\text{Cov}(y_1(k), y_2(k))}{\bar{\sigma}_{y_1} \cdot \bar{\sigma}_{y_2}}$$

r 为 $y_1(k)$ 和 $y_2(k)$ 的协方差除以两张光谱标准偏差的乘积。与EXCEL中计算相关系数的公式相同。在数学上,相互独立的两个随机变量,相关性为0。在近红外图谱分析上,相关系数 r 是未知光谱与参比光谱变化趋势的一致性,其取值在-1和+1之间,两张完全相同的光谱相似系数为1,将相似系数以百分比标示,反映两张光谱的相似度: $-1 \leq r \leq 0$ 范围对应为0, $0 < r \leq 1$ 对应0~100%。在OPUS工作软件中,通过测定的阈值 r 与设定的阈值进行比较,当 r 大于设定的某一阈值时,判定为通过,小于设定的某一阈值时,判定为未通过。图1是阈值设定为95%时通过检测和未通过检测的样品光谱图。

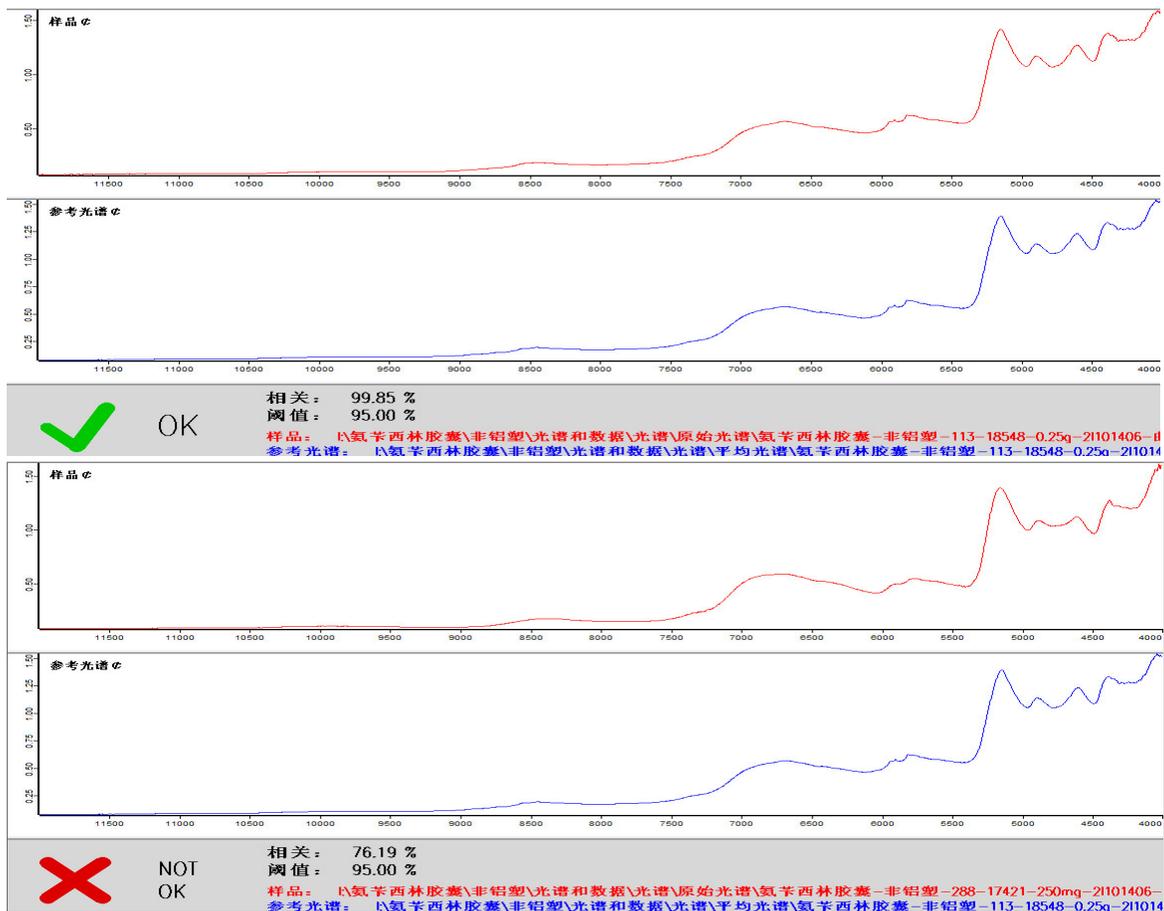


图1 阈值设定为95%时通过检测和未通过检测的样品光谱图

2.2 建立相关系数法检验模型

用光纤探头顶住胶囊壳的囊体、片剂的平面部位或者粉针剂的瓶底平面部位(注意:胶囊剂内药物要在底部敦实,粉针剂安瓿内粉体要全部落在底部均匀平铺)直接测定,得到原始光谱。然

后,使用OPUS 5.0建立相关系数模型。根据品种设定好各种参数后,保存所建立的模型。

2.3 相关系数法模型的使用

相关系数法模型的使用见图2。

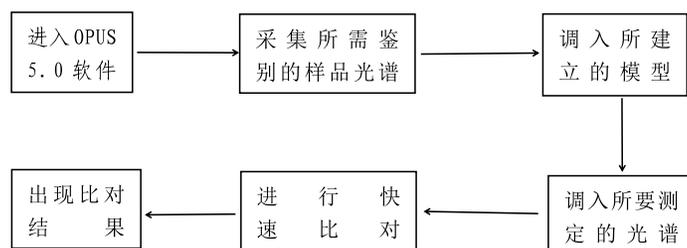


图2 相关系数法模型的使用流程

在相似度范围内的，说明是正品药。相似度差异较大，不在相似度范围内的，说明是伪品药。

2.4 相关系数法模型的相关研究

根据同一品种不同生产厂家药品的光谱相关

系数分布状况，计算同一品种来自不同生产厂家的产品光谱之间两两的相关系数，并进行统计。其中FD指一阶导数化预处理，SD指二阶导数化预处理， r 为相关系数。见表1。

表1 相关系数模型研究情况

产品名称	采集光谱数量	规格 / g	FD, $r > 0.990$ 的百分比	FD, $r > 0.995$ 的百分比	FD 最小 r	SD, $r > 0.990$ 的百分比	SD, $r > 0.996$ 的百分比	SD 最小 r
阿莫西林胶囊	55	0.125 0.25	62.8	28.5	0.9346	66.6	39.3	0.9112
头孢氨苄非铝塑胶囊	59	0.125 0.25	26.3	9.2	0.8331	38.3	14.4	0.7166
头孢拉定胶囊	47	0.125 0.25 0.5	28.2	9.8	0.7709	24.8	10.2	0.7209
盐酸雷尼替丁胶囊	45	0.075 0.1 0.15	21.3	7.5	0.7449	29.8	11.7	0.7389
诺氟沙星胶囊	50	0.1	8.9	1.9	0.7179	8.9	1.9	0.5417
甲硝唑片	55	0.2	68.9	49.4	0.8345	70.7	50.1	0.8705
尼莫地平片	19	0.02 0.03	2.9	0.6	0.4424	1.9	0.7	0.3213
青霉素 V 钾片	23	0.236	26.3	13.9	0.8847	31.8	18.2	0.8965
氧氟沙星片	20	0.1	7.9	2.7	0.7574	5.8	2.1	0.7545
注射用头孢噻肟钠	23	0.5 1.0 2.0	19.1	9.2	0.7309	31.7	17.8	0.7169

从表1可以看出，相关系数反映样品变化所带来的光谱差异，其大小与样品的含量没有很好的一致性，相关系数只是反映样品的变化而引起的光谱差异，变化程度越大，相似性越低，而相关系数的

最小值即为误差最大值。故只要样品发生了相应的变化，相关系数也就会发生一定的变化，但不一定与含量变化有线性关系。

在光谱预处理方法中，二阶导数化与一阶导

数化相比,其分别是用于消除光谱中基线的平移和漂移,分辨重叠峰,提高分辨率和灵敏度,并没有显著改善同一批次样品测得光谱的相似程度,但却提高了同一品种不同厂家药品光谱的相关系数。另外,相关系数法的具体效果与品种和剂型也有着一定的关系。从打击假劣药品角度来讲,对品牌药而言,相关系数法不太适合规格较高的制剂,对于低规格药物的鉴别效果较好。

2.5 相关系数法模型的具体应用

近年来,利用所建立的近红外相关系数法模型,快速筛查了大量药品。筛查结果呈阳性的有58批次。对筛查结果呈阳性的样品,按照程序由执法人员抽样,并送到开封市食品药品检验所按照法定标准进行检验,其中有49批不合格,近红外相关系数法模型快速筛查准确率达84.5%。可见,此种方法准确率较高,建模简单、快速,尤其是对低规格的产品筛查效果较好。

3 结果与讨论

3.1 相关系数法模型使用时的注意点

在宽谱段条件下计算相关系数,会忽略检验光谱与参考光谱之间的小谱峰差异,易造成误判,这一点应引起特别注意。

3.2 相关系数法建模的注意点

对于相关系数法建模技术而言,建议建模条件:一是谱段:6200~5500和5000~4700波数两个谱段;二是预处理方法:一阶导数化或二阶导数化、17个平滑点,阈值为99%。

3.3 相关系数法的优点

与常用的近红外光谱鉴别药品建模方法相比,相关系数法不需要采集大量的药品光谱来生成合理的阈值,而只需采集1张或几张正品样品的光谱作为参照光谱即可,因此,此方法好学习、好建模、好操作、好使用,简单明了。此方法更便于基层执法、技术人员现场建模、现场使用,可以极大地提高打假治劣的快速反应能力。

参考文献:

- [1] 胡昌勤,冯艳春.近红外光谱法快速分析药品[M].北京:化学工业出版社,2009:11-13.
[2] 胡昌勤,冯艳春.近红外光谱假药识别系统的设想及可

行性探讨[J].中国药事,2004,18(4):250-252.

- [3] 陆婉珍,袁洪福,徐广通,等.现代近红外光谱分析技术[M].北京:中国石化出版社,2001:1-2.
[4] 韩吴琦,黄永丽,刘双平等.建立快速准确筛查假劣药品的近红外一致性检验方法[J].中国药业,2011,20(18):33-35.
[5] 褚小立,袁洪福,陆婉珍.近年来我国近红外光谱分析技术的研究与应用进展[J].分析仪器,2006,(2):1-10.
[6] 张磊,丁大中,杨龙华,等.青岛口岸进口药品近红外快速检验模型的建立与验证[J].中国药事,2018,32(1):59-66.
[7] 韩吴琦,黄永丽,郭兴辉.近红外特征谱段相关系数法鉴别保健品中非法添加枸橼酸西地那非的研究[J].中国执业药师,2014,11(2-3):4-7.
[8] 冯燕春,胡昌勤.近红外光谱法在药物分析中的应用[J].中国药事,2003,17(5):312-314.
[9] 韩吴琦,黄永丽,田爱臣,等.近红外光谱特征谱段相似系数法快速检测冬凌草片中异性有机物[J].中国执业药师,2014,11(4):26-28.
[10] 李敏,毛丹卓,杨永健.近红外光谱技术在药物分析领域的应用[J].医药导报,2016,35(4):374-379.
[11] 周瑞雪,张英,郭景文.中药制剂麝香保心丸近红外光谱定性模型的建立[J].中国药事,2016,30(6):593-597.
[12] 王海波,朱健萍,邓鸣,等.近红外光谱法快速分析头孢克肟胶囊的含量[J].中国抗生素杂志,2014,39(1):45-48.
[13] 冯艳春,胡昌勤.建立近红外方法用于阿莫仙胶囊流通环节的质量监测[J].中国药事,2016,30(11):1123-1131.
[14] 陈贵斌,杨伟峰,陶巧凤,等.吡嗪酰胺片近红外定量分析通用性模型的建立[J].中国现代应用药学,2011,28(10):934-939.
[15] 王新财,张诚贤.近红外特征谱段相关系数法测定减肥产品中添加的盐酸西布曲明[J].中国药事,2016,30(9):932-936.

(收稿日期 2019年2月22日 编辑 王雅雯)