

傅立叶变换近红外  
(FT-NIR) 光谱仪

作者:

Kieran Evans

Kathryn Lawson-Wood

PerkinElmer, Inc.  
Seer Green, UK

Sulaf Assi 博士

英国普尔伯恩茅斯大学考古学、人类学  
和法医科学系使用近红外光谱学和  
化学计量学鉴别真伪  
磷酸二酯酶抑制剂

## 简介

在经济利益的驱使下，在现代社会发挥重要的药物被假冒已经成为现代社会面临的一个日益严重的问题。目前主要有四类药物假冒品：

- 药用活性成分 (API) 错误或没有
- 药用活性成分浓度错误
- 非法赋形剂
- 篡改有效期至日期

由于假药通常通过非法手段分销，因此很难确定每年实际生产 / 使用的假药数量。但是，在 2009 年中国和东南亚国际刑事警察组织开展的一场为期五个月的行动中，共查封 2000 万件假药（粒装、瓶装和袋装）。通过这一事件，可以想象如今药物假冒这一社会问题的规模有多大。<sup>1</sup>

本项研究选择性的针对 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂。这一类药主要用于治疗勃起功能障碍，另外也可以用于治疗良性前列腺增生 (BPH) 和肺动脉高压。<sup>2</sup>

具体来说，假冒这三种使用最广泛的药物（西地那非）是一个普遍存在的问题。网上声称出售万艾可®的商家中，有近 80% 的商家实际出售的是假冒品。前文提及的由辉瑞实施的研究显示，假冒品中使用的材料包括安非他命、甲硝哒唑和非法合成成分。<sup>3</sup>

表 1 列出了合法药品中使用的 API 和赋形剂。<sup>4</sup>

表 1. 药物成分。

药物品牌名称	活性成分	片剂核心赋形剂	片剂包衣赋形剂
万艾可®	枸橼酸西地那非	<ul style="list-style-type: none"> <li>微晶纤维素</li> <li>磷酸氢钙</li> <li>交联羧甲基纤维素钠</li> <li>硬脂酸镁</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>羟丙甲纤维素</li> <li>二氧化钛 (E171)</li> <li>乳糖一水合物</li> <li>甘油醋酸酯</li> <li>靛蓝铝色淀 (E132)</li> </ul>
艾力达™	伐地拉非盐酸盐	<ul style="list-style-type: none"> <li>交聚维酮</li> <li>硬脂酸镁</li> <li>微晶纤维素</li> <li>无水二氧化硅胶体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>大粒凝胶 400</li> <li>羟丙甲纤维素</li> <li>二氧化钛 (E171)</li> <li>氧化铁黄 (E172)</li> <li>氧化铁红 (E172)</li> </ul>
西力士™	他达拉非	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳糖一水合物</li> <li>微晶纤维素</li> <li>十二烷基硫酸钠</li> <li>硬脂酸镁</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳糖一水合物</li> <li>羟丙甲纤维素</li> <li>甘油醋酸酯</li> <li>二氧化钛 (E131)</li> <li>氧化铁黄 (E171)</li> <li>氧化铁红 (E171)</li> </ul>

该应用文章阐述了如何使用 PerkinElmer 带 AssureID™ 和 Spectrum 10™ 软件的 Spectrum Two N™ FT-NIR 光谱仪鉴定西地那非、他达拉非和伐地那非片剂的真伪。

## 实验

使用 PerkinElmer 带近红外反射模块 (NIRM) 的 Spectrum Two N FT-NIR 光谱仪测量真、假西地那非、他达拉非和伐地那非的近红外光谱。表 2 列出了实验参数。此项分析中只需要将片剂碾碎成细粉的前处理。

表 2. 样本测量的实验参数。

参数	值
光谱分辨率	8 cm <sup>-1</sup>
扫描次数	32
扫描范围	10,000-4,000 cm <sup>-1</sup>

使用 PerkinElmer AssureID 软件中的 SIMCA 算法，制作西地那非（万艾可®）、伐地那非（艾力达™）和他达拉非（西力士™）三种药物的化学计量模型，借助一阶导数预处理，消除基线偏移产生的影响。在 Spectrum 10 软件中使用这些模型，识别这三种药物可能的伪品。

表 3. 西地那非、伐地那非和他达拉非真、假样本扫描次数

材料	真药样本光谱扫描次数	假药样本扫描次数
西地那非（万艾可®）	103	120
伐地那非（艾力达™）	20	42
他达拉非（西力士™）	30	45

表 3 列出了每个材料真药和假药光谱的测量次数。

在 Spectrum 10 软件中，使用假药光谱和 Verify 命令确认 SIMCA 模型。

## 结果与讨论

### 西地那非 (万艾可®)

图 1 显示了 93 种西地那非真药样本的 SIMCA 模型。

为了验证 SIMCA 模型，共收集了 120 种假西地那非和 10 种真西地那非样本。Spectrum 10 的 Verify 命令(针对 SIMCA 方法，在 AssureID 中开发)被用于确定验证样本的真实性。样本 100% 识别正确，检验成功。图 2 显示在大部分假药光谱中，在  $7187\text{ cm}^{-1}$  处出现较强吸收峰，而在西地那非真药的平均图谱中并不存在这一情况。该较强吸收峰很可能是因为在假药中使用滑石粉作为赋形剂导致的。

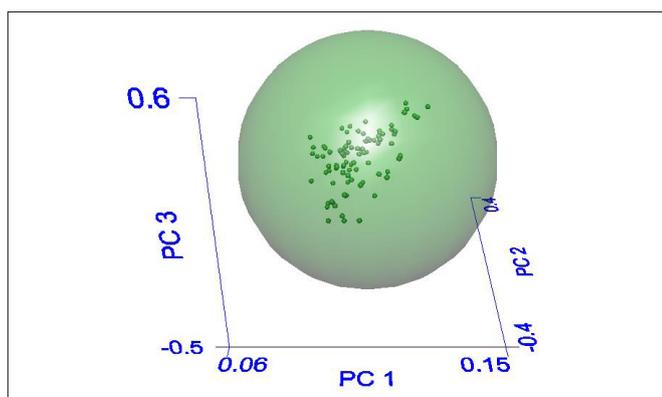


图 1. 真西地那非和枸橼酸西地那非的 SIMCA 模型。

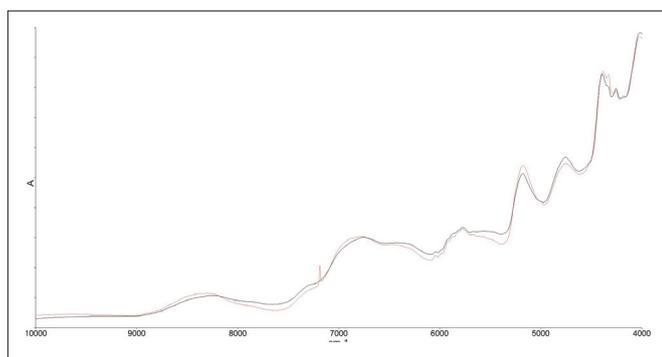


图 2. 与真西地那非 (黑色) 平均图谱相比的假西地那非样本 (红色) 的典型光谱。

### 伐地那非 (艾力达™)

共使用 15 种真伐地那非的近红外光谱创建 SIMCA 模型(图 3)。由于样本集规模小，AssureID 软件只选择了两个主要成分。

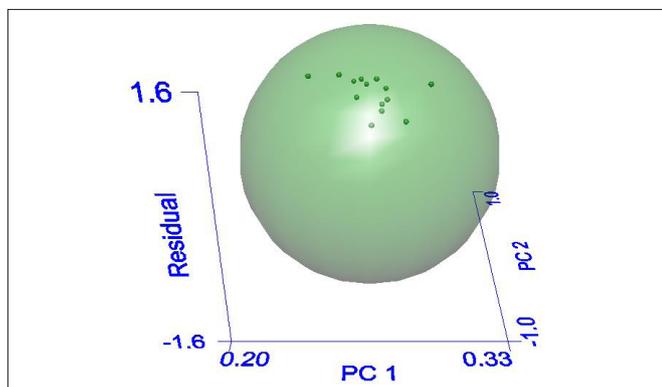


图 3. 真伐地那非 SIMCA 模型。

验证集包括 42 种假伐地那非和 5 种真伐地那非光谱。不同于西地那非，假伐地那非的光谱不存在显著不同的光谱特征。但是，这并不会影响 Verify 100% 正确识别验证样本。这一区域缺少显著光谱差异的原因可能是假药中的 API 浓度不同，或者篡改了保质期。

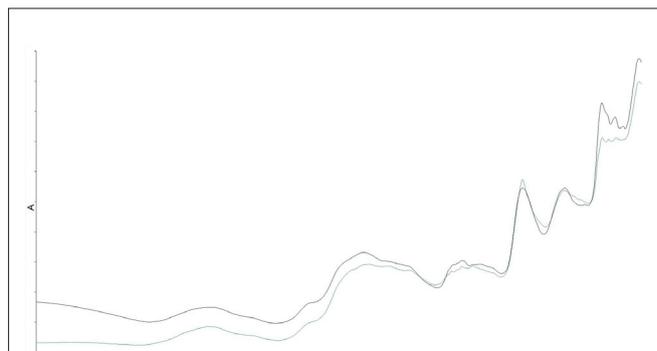


图 4. 与真伐地那非 (黑色) 平均图谱相比的假伐地那非光谱 (绿色) 的典型示例。

### 他达拉非 (西力士™)

共使用 30 种真他达拉非近红外光谱创建 SIMCA 模型(图 5)。同样地，由于样本集规模小，AssureID 软件只选择了两个主要成分。

验证集包括 45 种假他达拉非和 5 种真他达拉非光谱。同样地，Verify 命令能够 100% 正确识别验证光谱。就像在西地那非假药样本中观察到的一样，假他达拉非均含有滑石粉，因此在光谱  $7187\text{ cm}^{-1}$  处出现了较强的吸收峰。

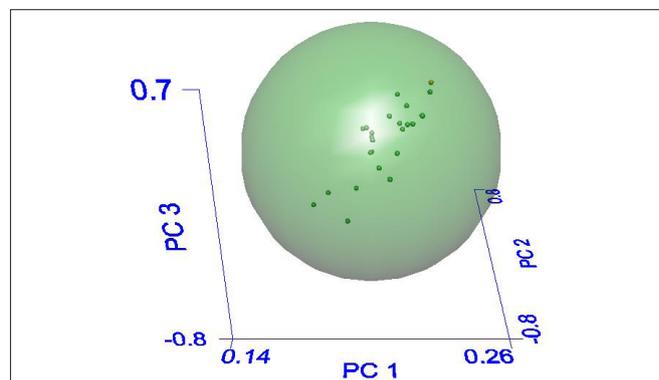


图 5. 真他达拉非 SIMCA 模型。

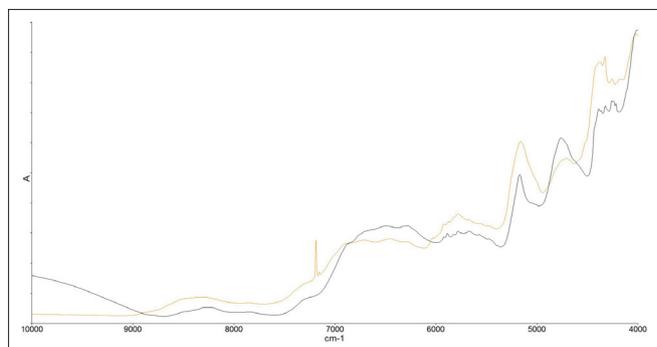


图 6. 与真他达拉非 (黑色) 平均图谱相比的假他达拉非光谱 (橙色) 的典型示例。

## 模型距离

通过验证样本的距离比，可以对模型有效性做进一步的定量描述。距离比是到模型的总距离与临界距离的比值，或者阈值，只有当一个样本的距离比小于 1.0000 时，该样本才会被归入模型。表 4 显示了每种药物验证样本的平均模型距离。

表 4. 研究药物平均距离比。

药物品牌名称	正确识别的真验证样本比例 (%)	正确识别的真验证样本比例 (%)	平均真药距离比 (范围)	平均假药距离比 (范围)
西地那非	100	100	0.8328 (0.75–0.92)	11.2338 (2.63–26.11)
伐地那非	100	100	0.5374 (0.50–0.57)	3.6330 (3.19–4.70)
他达拉非	100	100	0.6862 (0.61–0.84)	11.5445 (8.89–18.95)

Verify 命令可以并入 Spectrum Touch™方法，从而形成 workflow，实现简单常规化操作。为了提供一个操作更加简便的界面，Spectrum Touch 软件使用户能够从菜单选择并运行各种方法，并且提供逐步说明。因此，操作人员无需参加成本高昂且需要耗费大量时间的培训。图 7 显示了使用西地那非模型，通过 Spectrum Touch 工作流为样本分析创建的输出成果示例。结果页显示了通俗易懂的通过 / 不通过结果，以及诸如模型距离等细节。在该例中，正确识别了西地那非假药样本，界面明确显示 Verify 算法得出的不同详细结果。或者，也可以借助 Spectrum 10 中的 Scanalyze 功能，单击 Verify 算法，即可扫描并识别样本。

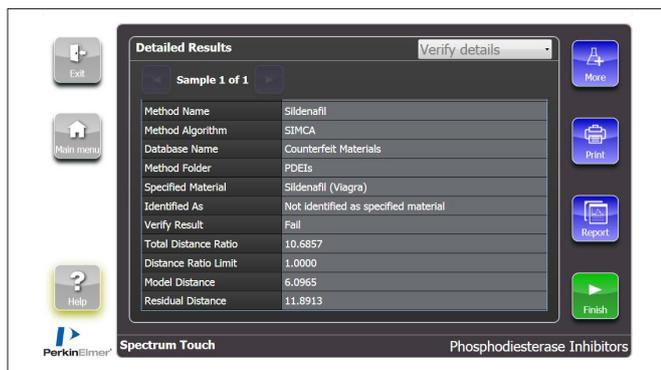


图 7. 通过 Spectrum Touch 方法获得的 Verify 结果示例。

## 结论

使用 PerkinElmer Spectrum Two N™ FT-NIR 光谱仪，可以快速分析药物成分，简化样本制备过程。PerkinElmer AssureID 和带 Verify 命令的 Spectrum 10 软件能够简单、准确地对仿冒药品进行表征。另外，为了提高简易性、形成 workflow，Verify 还可以并入 Spectrum Touch 中，从而实现假药的快速、简单筛查。

## 参考文献

- <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-020410/en/> (Accessed 10/06/17).
- Huang SA, Lie JD. 《勃起功能障碍管理中的 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂》。药学与治疗学。2013 年; 38(7):407-419。
- <https://www.viagra.com/getting/avoid-counterfeits> (Accessed 10/09/17).
- 电子药物标准汇编 (eMC), <https://www.medicines.org.uk/emc/>, (于 2017 年 10 月 20 日访问)。

