

· 技术研究 ·

青岛口岸进口药品近红外快速检验模型的建立与验证

张磊, 丁大中, 杨龙华, 李会轻, 于毓, 栾成章 (青岛市食品药品检验研究院, 青岛 266071)

摘要 目的: 利用近红外漫反射光谱 (NIR) 分析技术和化学计量学的方法, 建立青岛口岸进口药品近红外快速检验模型并进行验证。**方法:** 收集来自青岛口岸的 13 种进口药品, 由不同实验员在 3 台近红外仪上采集光谱, 筛选最优的建模谱段和预处理方法。**结果:** 对全部药品建立一致性检验模型并进行验证, 能将建模品种与其他品种完全区分开。**结论:** 所建模型准确、可靠, 筛查高效、快速, 可用于厂家在线监控和监管部门筛查及打击假劣药品。

关键词: 近红外漫反射光谱法; 一致性检验; 进口药品; 快速检验

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)01-0059-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.01.011

Establishment and Validation of Near Infrared Rapid Testing Model for Imported Drugs at Qingdao Port

Zhang Lei, Ding Dazhong, Yang Longhua, Li Huiqing, Yu Yu, Luan Chengzhang (Qingdao Institute for Food and Drug Control, Qingdao 266071, China)

Abstract Objective: To establish and validate a near infrared rapid testing model for imported drugs at Qingdao port using methods of near infrared diffuse reflectance spectroscopy and stoichiometry. **Methods:** 13 kinds of imported drugs were collected at Qingdao port. The spectrums were obtained on three NIR instruments by different laboratory technicians and the optimized preprocessing methods and frequency range were also selected. **Results:** A conformity test model was established and validated. The results showed that the model could completely distinguish testing samples from other kinds. **Conclusion:** The established model was accurate, reliable, efficient and rapid in selections and could be used for online monitoring by manufacturers and screening and fighting against counterfeit drugs by regulatory authorities.

Keywords: near infrared diffuse reflectance spectroscopy; conformity test; imported drugs; rapid inspection

近红外区域为 780 ~ 2526 nm 的电磁波, 近红外光谱 (near infrared spectroscopy, NIR) 技术具有较强的穿透力, 样品几乎无需预处理、破坏包装, 即可实现快速无损检测^[1]。一致性检验模型是比较待测样品与已知样品光谱是否具有—致性, 从而判断两者是

否具有—致药品质量的方法^[2-5]。近年来, 近红外光谱分析技术在制药行业得到了广泛应用^[6-14]。本研究收集了近年来青岛口岸的进口药品, 依次建立—致性检验模型, 可用于厂家在线监控药品质量和辅助监管部门快速筛查、打击市场上的假劣药品等违法

行为。

1 仪器与材料

1.1 仪器

MATRIX-F型近红外光谱仪(德国Bruker公司),配有光纤探头测样附件及液体采样配件,铟加砷(InGaAs)检测器,OPUS 5.0光谱分析软件。

1.2 样品

共收集到青岛口岸13种进口药品,详见表1。所有样品均为有效期内、按国家进口标准检验合格的样品,类型包含化学药、抗生素,剂型包括片剂、胶囊剂和粉针剂。

表1 样品信息

编号	厂家	药品名称	批次数	建模样品批号	外部验证样品及批号
1	LABORATORIOS BAGO S.A. 阿根廷	注射用阿莫西林钠舒巴坦钠	18	A9KD、A9KE、A8NC、A8NI、BB9D、BCDK、BDLB、BDLC、BHVK、BHRR、A1JD、A1LE	BHRT、BJMQ、BJ4V、BKFV、BKFW、BFLE
2	Kyowa Hakko Kirin 日	盐酸贝尼地平片	6	400ABE、410ABJ、411ACG、304ABG、305ABG	347ACG 及另9种片剂的全部批次
3	台湾永信药品工业股份有限公司	硫酸氨基葡萄糖胶囊	5	GSCyE002、GSCyF007、GSCyG001、GSCyG002	GSCyG003 及乐伐替尼胶囊的全部批次
4	Almirall 西班牙	酒石酸西尼必利片	3	E107、E108、E109	另9种片剂的全部批次
5	Lilly, S.A. 西班牙	奥氮平片	9	C440160、C414284、C434811、C340456、C444501、C374235、C342770、C448091	C428848 及另9种片剂的全部批次
6	Abbott 法国	依普沙坦片	3	622446、624192、624808	另9种片剂的全部批次
7	Laboratorios Liconsa, S.A. 西班牙	盐酸文拉法辛缓释片	6	LC12275、LC13734、LC13735、LC08652、LC13131	LC13717 及另9种片剂的全部批次
8	Orion Corporation 芬兰	华法林钠片	6	1454279、1454282、1454277、1454281、1454280	1444861 及另9种片剂的全部批次
9	Hanmi 韩国	盐酸雷洛昔芬片	3	11001、12001、12002	另9种片剂的全部批次
10	台湾健乔信元医药生技股份有限公司	乙酰半胱氨酸泡腾片	3	01A92、01A98、01B64	另9种片剂的全部批次
11	Mylan Pharma 美国	左乙拉西坦片	1	3115717	另9种片剂的全部批次
12	台湾五洲制药股份有限公司	拉莫三嗪片	3	A327、A493、A494	另9种片剂的全部批次
13	Eisai Co., Ltd. 日本	乐伐替尼胶囊	4	52A40K、52A39K、52A48K	52A47K 及硫酸氨基葡萄糖胶囊的全部批次

2 方法与结果

2.1 仪器自检

每次打开仪器后,均进行一次全面自检,并保存相应的自检报告,测试过程中每小时测定并保存背景,避免背景漂移影响结果。

2.2 光谱扫描条件

使用光纤探头扫描,光谱扫描范围为12000~4000 cm⁻¹,分辨率为8 cm⁻¹,单次检测的扫描次数为32次。

为了较好地涵盖产品批间差异,每个品种至少收集测定6批(样品不够时至少3批),每批随机选取6片(粒、瓶、袋)测定6张光谱并取平均光谱;为包含仪器间及人员操作的差异,使用3台同型号的近红外光谱仪分别测试收集的13种药品。

2.3 建模谱段的选择

试验发现水分、二氧化碳的响应灵敏,常

干扰甚至覆盖主成分的信息,选择避开两者吸收谱段,以9000~7500 cm⁻¹、6900~5600 cm⁻¹和5000~4250 cm⁻¹建立模型。

2.4 光谱预处理方法及参数的选择

近红外原始光谱中除了包含主成分及辅料的信息外,还有背景吸收、噪音信号、散射效应等干扰,因此,需要恰当的光谱预处理方法将干扰信号去除。导数可以消除基线漂移、放大信号特征、提高光谱分辨率;矢量归一化可校正光纤长度变异、光源强度波动、人为因素影响、消除样品厚度变化,以及降低同一样品多次测试间误差;平滑可以提高光谱的信噪比。经尝试,选择平滑+矢量归一化+二阶求导进行处理。以拉莫三嗪片示例原始光谱(收集的3批样品各随机选6片在3台近红外仪上依次测试得到的54张光谱)处理前后的对比,见图1。

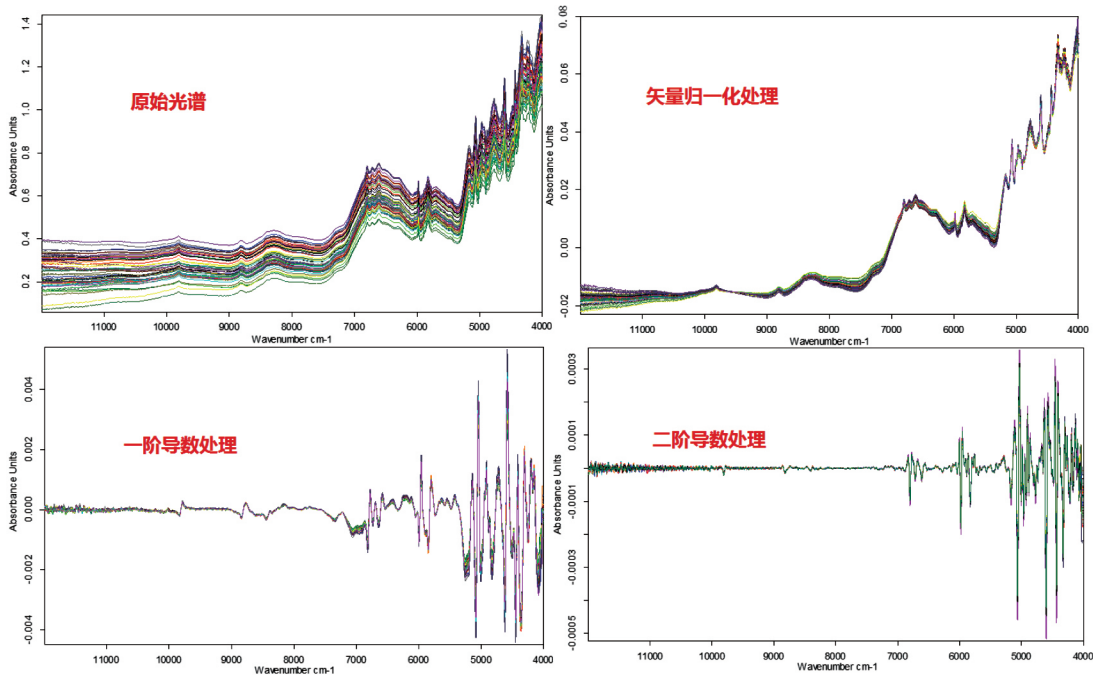


图1 拉莫三嗪片近红外原始光谱图经矢量归一化、一阶、二阶求导处理前后对比

2.5 各品种一致性检验模型的建立

按照“2.3”“2.4”节确定的建模谱段和预处理方法,对全部原始光谱进行预处理,分别对每个品种建立各自的一致性检验模型。

2.6 一致性检验模型的验证

一致性指数(conformity index, CI)是区分是否为本模型品种的限度阈值,CI值越小,说明样品与建模品种越相似,反之差异越大。经反复尝试,

设置CI值为7。

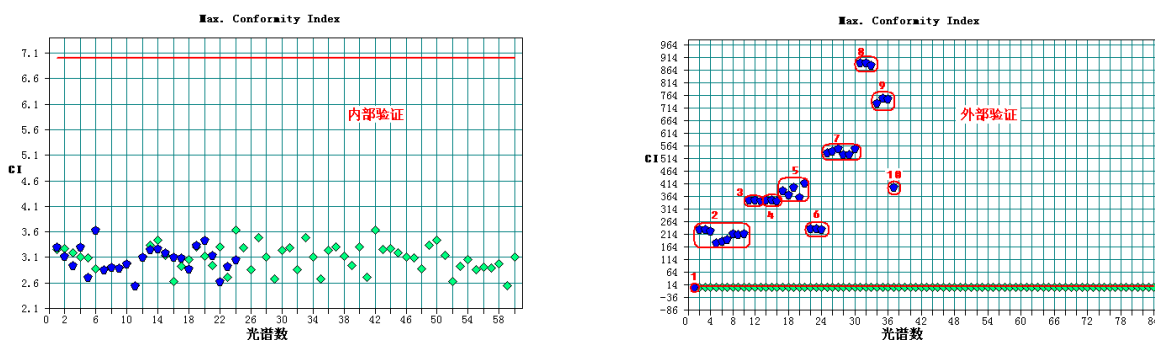
内部验证。将某品种在3台同型号近红外仪上扫描的光谱分为2组,选择其中2台仪器的数据作为参考光谱,建立一致性检验模型,将第三台仪器的数据作为检验光谱。若检验光谱中绝大多数CI值小于限度7,则说明模型通过内部验证。

外部验证。将某品种进行内部验证的全部光谱作为参考光谱建立一致性检验模型,随机选取此

品种未参与建模的1批样品及此次工作收集的同剂型品种的平均光谱作为检验光谱代入模型验证。若此品种未参与建模样品光谱的CI值小于限度7,且同剂型品种光谱的CI值大于限度7,则说明模型通过外部验证。

内部和外部验证了全部一致性检验模型的准确性,结果准确令人满意。以芬兰Orion Corporation生产的华法林钠片为代表示例一致性检验模型验

证结果,见图2。内部验证:在3台仪器上采集5批样品(批号:1454279、1454282、1454277、1454281、1454280)光谱,用任意2台仪器的光谱建模,验证第三台仪器的光谱,CI值均小于7,通过验证;外部验证:用通过内部验证的5批光谱建模,验证未参与建模的1批样品(批号:1444861)CI值小于7,再验证此次工作收集的其他9种片剂样品(批号见表1)CI值均大于7,整体验证通过。



1. 华法林钠片(批号:1444861);
2. 奥氮平片;
3. 酒石酸西尼必利片;
4. 拉莫三嗪片;
5. 盐酸贝尼地平片;
6. 盐酸雷洛昔芬片;
7. 盐酸文拉法辛缓释片;
8. 依普沙坦片;
9. 乙酰半胱氨酸泡腾片;
10. 左乙拉西坦片。

图2 华法林钠片一致性检验模型验证结果

2.7 13种进口药品近红外光谱图及一致性检验模型验证

13种进口药品近红外原始光谱及一致性检验模型内部验证结果见图3~15。内部验证结果图中

绿点为某品种在2台近红外仪上扫描的光谱,蓝点为某品种在第3台近红外仪上扫描的光谱,若图中绝大多数点的CI值小于限度7(图中红线位置),则说明模型通过内部验证。

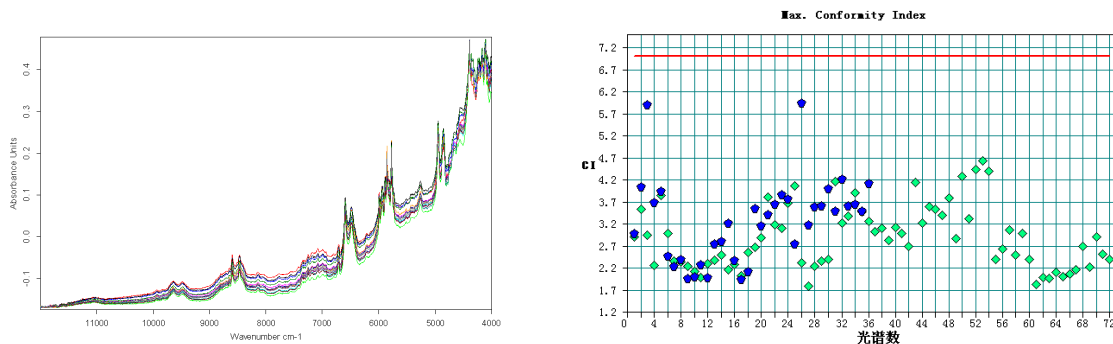


图3 注射用阿莫西林钠舒巴坦钠原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

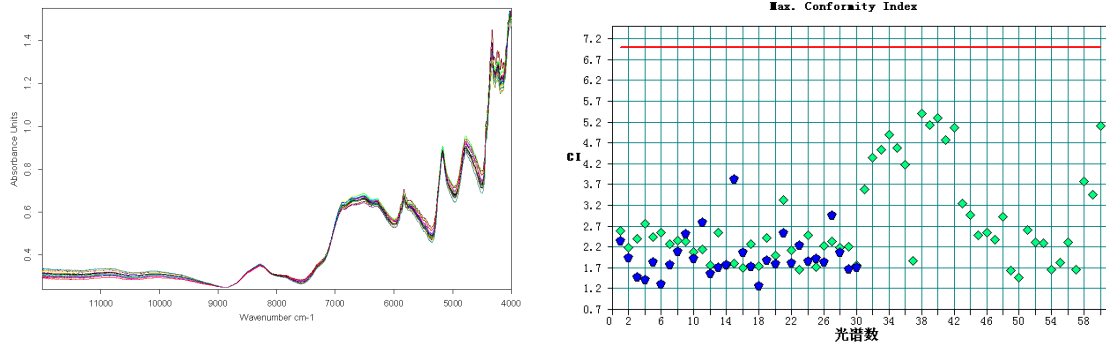


图4 盐酸贝尼地平片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

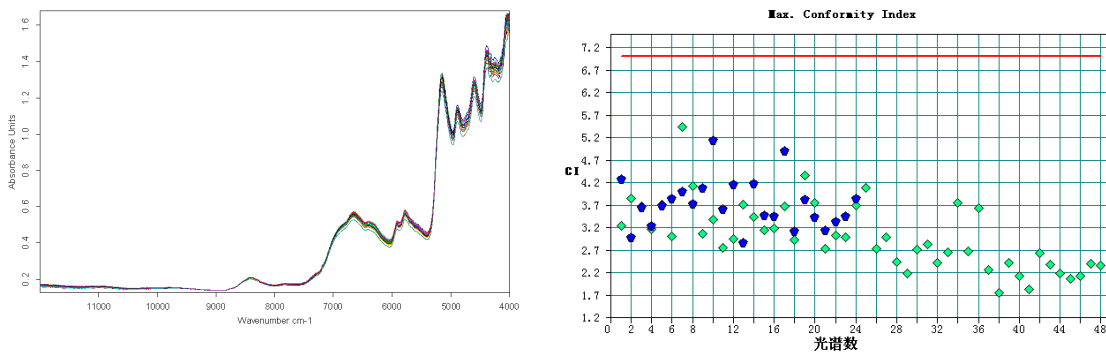


图5 硫酸氨基葡萄糖胶囊原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

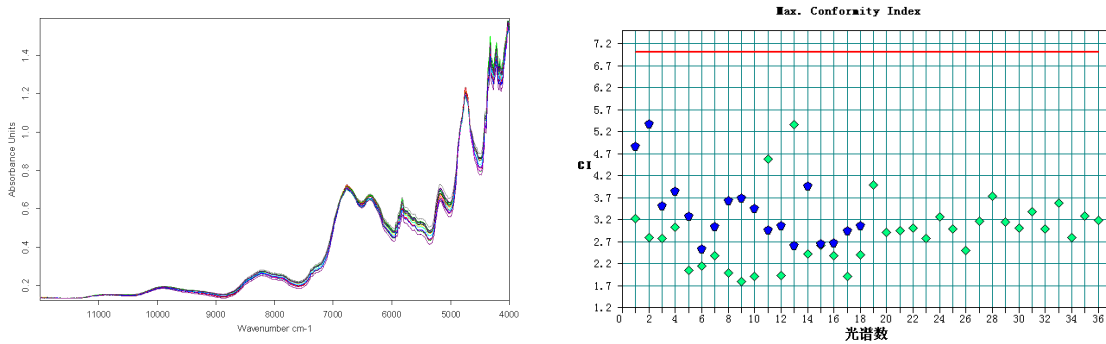


图6 酒石酸西尼必利片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

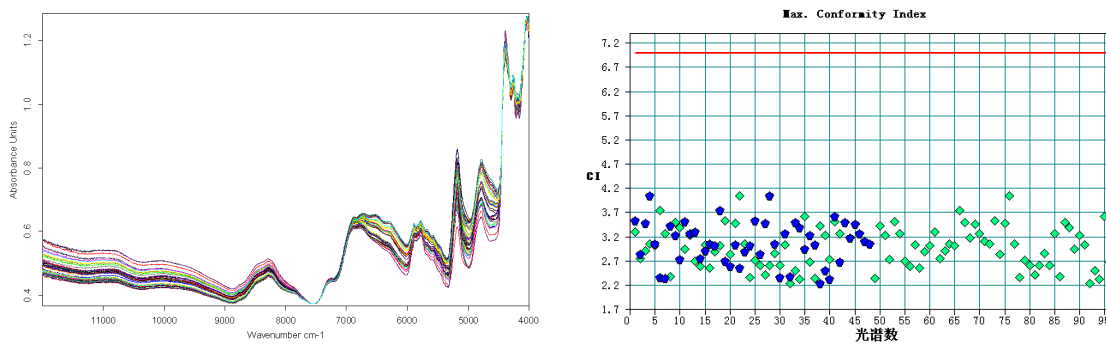


图7 奥氮平片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

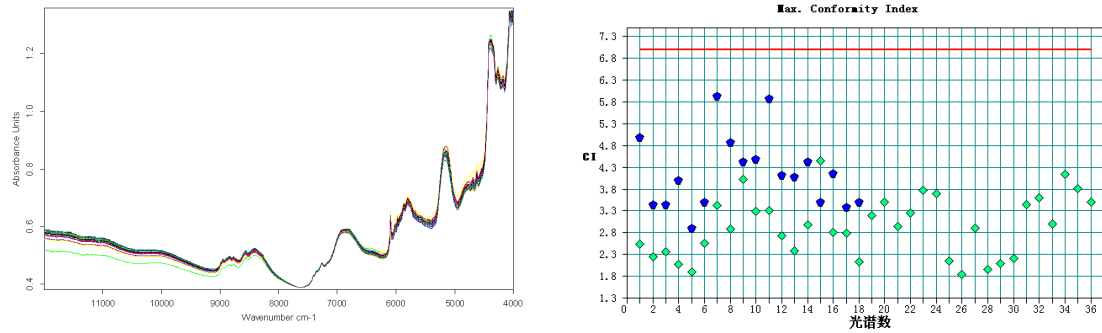


图8 依普沙坦片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

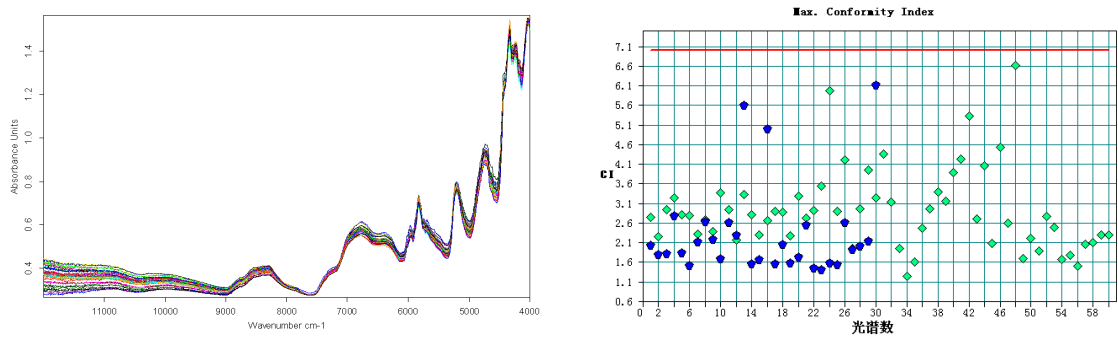


图9 盐酸文拉法辛缓释片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

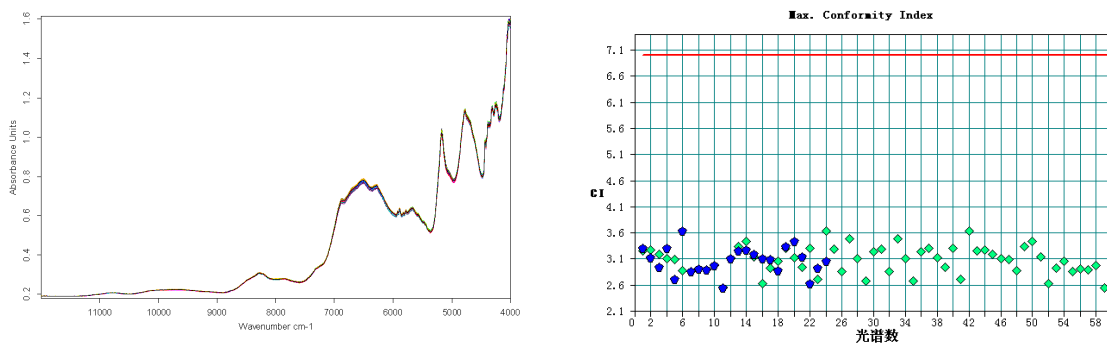


图10 华法林钠片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

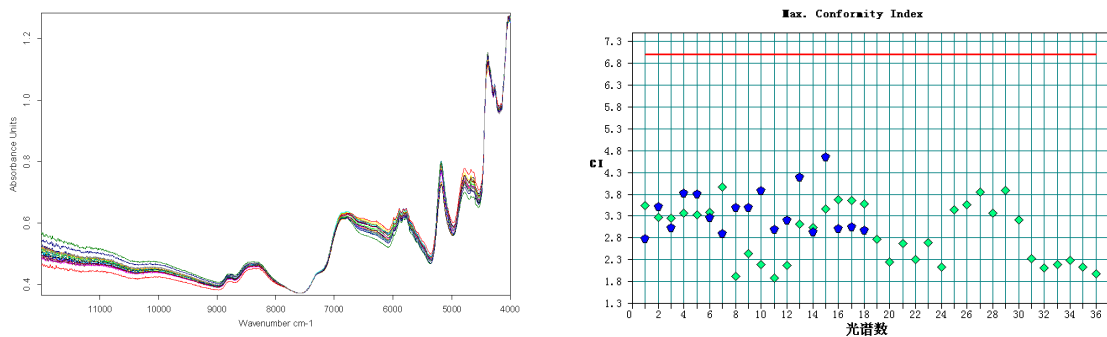


图11 盐酸雷洛昔芬片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

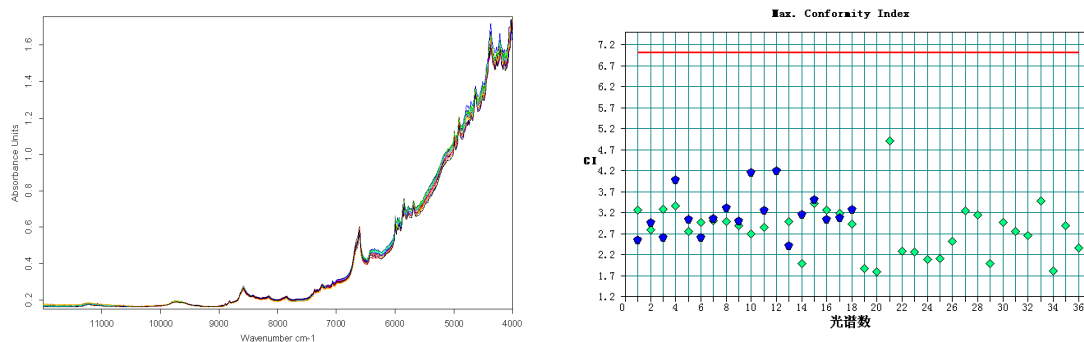


图 12 乙酰半胱氨酸泡腾片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

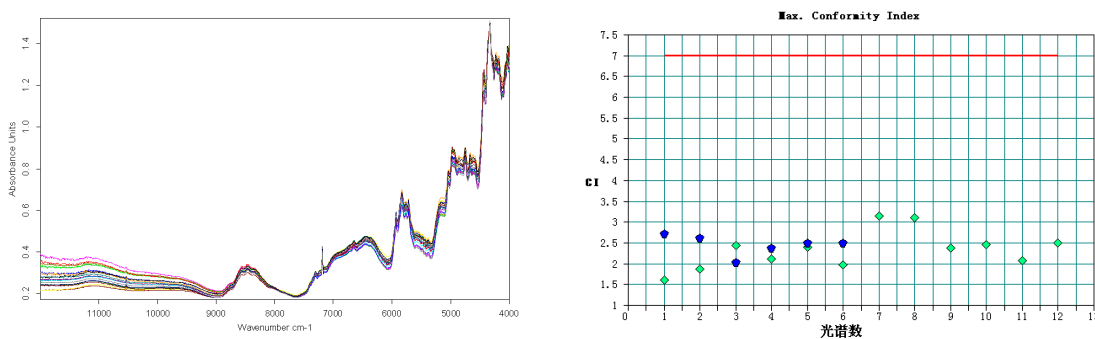


图 13 左乙拉西坦片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

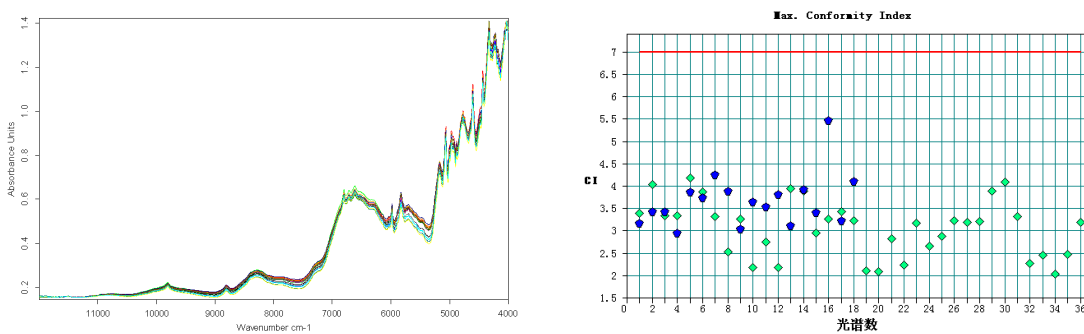


图 14 拉莫三嗪片原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

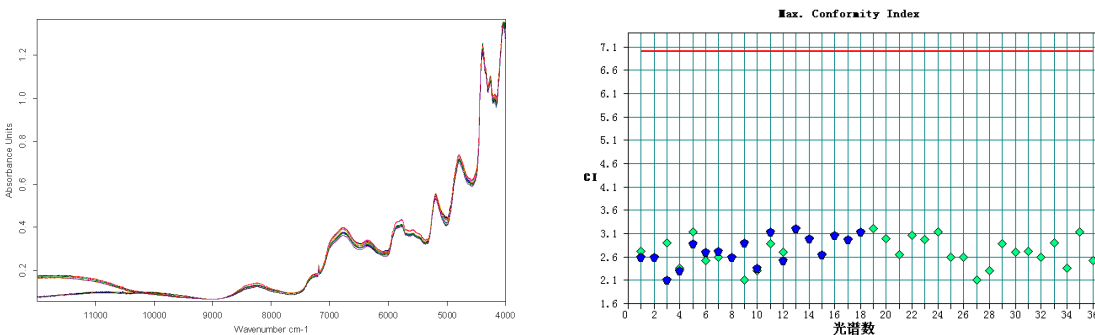


图 15 乐伐替尼胶囊原始光谱及一致性检验模型内部验证结果

3 讨论

本研究采用近红外漫反射光谱法, 针对青岛口岸进口的13种药品成功地各厂家药品建立了近红外一致性快速检验模型, 验证结果良好, 达到无需前处理即可无损地快速筛查药品真伪、优劣的目的, 大大降低了筛查周期和劳动强度, 为生产厂家提供了一种更经济、快捷的监控产品质量的手段, 也为药品市场监管提供了一种高效、简便的技术。

参考文献:

- [1] 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.
- [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): 50-52.
- [3] 胡昌勤, 冯艳春. 近红外快速分析药品[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 11-13.
- [4] 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.
- [5] 张学博, 尹利辉. 近红外光谱一致性检验方法用于快速判断药品质量的研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(3): 603-608.
- [6] 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.
- [7] 冯军文, 高集馥. 近红外光谱技术在制药工业中的应用[J]. 中国药学杂志, 1998, 33(8): 497-500.
- [8] 臧恒昌, 臧立轩, 张惠, 等. 近红外光谱分析技术在制药领域中的应用研究进展[J]. 药学研究, 2014, 33(3): 125-128.
- [9] 胡昌勤. 药品检测车运行模式的探讨[J]. 中国药事, 2008, 22(8): 43-46.
- [10] 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.
- [11] 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): 934-938.
- [12] 殷飞, 李珂. 近红外光谱药品快速鉴别技术在基层药品检验中的应用[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(10): 1996-2000.
- [13] 殷飞, 冯艳春. 近红外图谱比对模型及其应用[J]. 中国药事, 2010, 24(7): 675-678.
- [14] 阮治纲. 近红外一致性检验模型及图谱比对法快速鉴别盐酸左西替利嗪片[J]. 中国药师, 2011, 14(10): 1542-1545.

(收稿日期 2017年4月19日 编辑 王雅雯)