

近红外光谱技术在药物分析中的应用探析构建

郭娇娜

白城市食品药品检验所

[摘要]近红外广谱技术(NIRS)是一种高效、便捷、环保、准确、无损的定性定量分析技术,广泛应用于西药、中药、生物制剂等定性、定量分析、质控、药物监管等多个领域中。本文查阅近些年国内外关于NIRS在药物中的应用情况,总结了NIRS在鉴别药物、定性、定量分析、水分测定、中药有无添加化学药物、药物制剂等过程质量控制的应用情况,以促进NIRS在药物快速质量控制中的广泛应用。

[关键词]近红外光谱技术; 药物分析; 鉴别; 定性分析; 化学药物

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6261.2020.03.1499

药品流通领域的假劣药品已经成为全球性问题,严重危害着大众的生命健康,常见的假劣药物有降压、降脂药,还有一些中药,如人参等,尽管有些假药里也含有有效成分,但不符合临床治疗标准。假劣药物不但对大众生命健康造成不良影响,还会对合规制药企业的声誉造成影响,而大家伪劣药品就非常重要了。在假劣药品的打击中,分析药品成分已经成为药品监管部门的重要工作内容。近红外光谱技术(NIRS)是一种现代化光谱分析技术,集光谱学、计算机软件技术、化学计量学为一体的技术。NIRS分析药品无需预处理,分析过程不会对药品造成破坏,检测快捷、便捷、无损,还符合环保需求,结合化学计量学及计算机技术,可实现高效、准确的定量分析,近年来应用非常广泛,成为全世界高度关注的绿色分析技术。且NIRS技术也成功应用在中药的真伪鉴别、定量分析、生产监控中。本文就NIRS技术的原理、实施过程、定性鉴别、定量分析、在线检测及质量控制中的应用情况进行综述。

一、NIRS技术的起源与发展

两百年前,天文学家威廉·赫歇尔测量太阳光谱时,发现的NIRS,光谱红端外侧颜色大,辐射热量超过了可见光光谱的红色范围,之后的80年,首次出现了摄影胶片记录的第一个NIRS。当时对NIRS并没有过多的重视和关注,因为物质近红外的吸收信号比较弱,且吸收谱区组合频谱带有很多重合,但是未发明出高精度的检测仪,解析困难,且当时计算机技术还未发展,计量分析也复杂,难于推广等导致NIRS技术发展非常缓慢,直至上世纪中叶,卡尔斯·诺里斯研制出光谱仪,具有跨时代的意义,并提出Karl Norris回归算法,提升了NIRS的方便及快捷性,使NIRS技术在多个领域得到应用,如食品加工、农业、药品、远程光谱成像等。NIRS分析技术在药品的分析中被广泛应用。

二、NIRS技术的原理及实施方法

NIRS是波长为780-2526nm的电磁辐射波,介于可见光与中外光之间。NIRS具有很强的穿透能力,具有丰富的光谱信号信息,可对有机物及部分无机物分子键、基因结构及组成等有效反应。构成NIRS的部件主要由仪器、光谱信号处理、定性识别、定量校正模型等,仪器包括滤光片型、傅里叶变换型、光栅扫描型、阵列检测器型、声光可调滤光器型等。如今,NIRS仪器越来越往微型化、专业化、智能化和固态化方向发展。NIRS光谱信号主要有尺度边缘检测、小波变换和阈值降噪、阿达玛变换、锁相放大、矢量归一化法、导数法等,光谱信号处理可对一些光谱重叠问题、基线干扰问题

进行处理。NIRS在定性识别模型及定量校正模型方面主要采用小二乘法、多元线性回归法、遗传区间片最小乘法、主成分回归法、人工神经网络法、拓扑法等。NIRS分析过程包括样品收集、预处理、光谱信号测量、光谱信号预处理、定性、定量校正模型、建立评价标准及方法等。具体如图1所示。

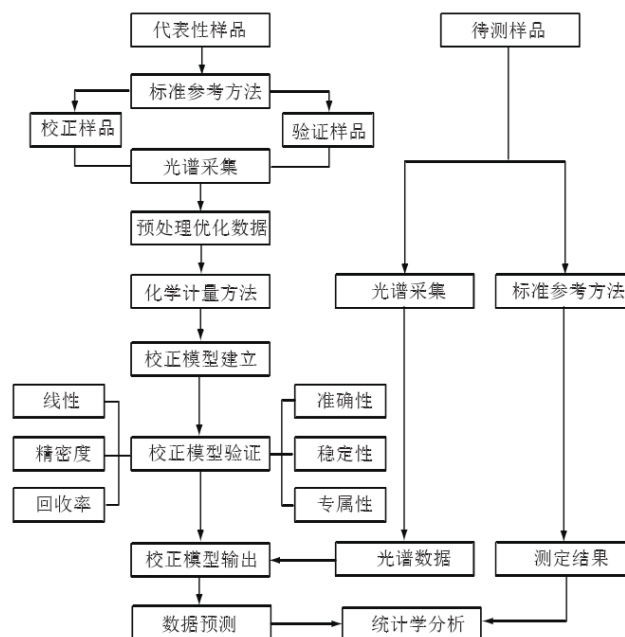


图1 NIRS内容及实施步骤技术路线图

三、红外广谱技术在药物定性鉴别中的应用

(一) 在药物真伪中的鉴别应用

NIRS与分子结构、分子状态、官能团组相关,经红外光谱图、吸收峰波长及强度,可鉴别不同虎穴成分的药物,当前,国内外药典及相关研究将其作为原料鉴别、药物真伪鉴别、一致性评价。在药物真伪定性鉴别中,有研究对拉曼光谱、NIRS等进行比较,得出拉曼光谱快速、高效、可透过包装检测,穿透力强,适用于测定水溶液样品,多用于定性分析,但拉曼光谱需要建立数学模型,前期研究投入大,光谱图受荧光干扰较大;而NIRS也具有快速高效、可透过包装检测,但无需样品预处理,可用于定性、定量分析,但对建模样品要求较高。

(二) 化学药物制剂一致性评价

NIRS在化学药物制剂一次性评价方面,可为药物快速定性鉴别、品牌保护、生产工艺验证、仿制药质量及疗效等提

供技术支持。有研究采用聚类分析法选取D2磷酸氢钙片建模样本,经过矢量归一化结合二阶导数处理分析得知,NIRS信号为一致性指数模型,构建维生D2磷酸氢钙片一厂一品一规快速定量法,对药品质量追溯、真为鉴别等提供参考方法。有研究分别用NIRS结合化学计量学方法建立盐酸左氧氟沙星、地奥司明片、注射用甲磺酸培佛沙星、注射用阿莫西林钠/舒巴坦钠等药物的定量分析方法。

(三) NIRS在药物晶型分析中的应用

药物的多晶现象对药物物理特性、外观、稳定性、疗效和安全性都带来一定的影响,这些年,对药物多晶型的研究受到医药学者的高度重视。NIRS在药物多晶型分析中得到长远发展。有研究采用NIRS对吡塞米的三种晶型进行广谱扫描,采用矢量归一法、线性补偿差减法、倒数光谱等进行光谱信号处理,利用PLS回归模型建立吡塞米晶型的模型进行定量分析。有研究利用甲苯咪唑不溶于水的特性制作样品,样品残渣干燥后,用NIRS扫描并进行3种不同晶型的鉴别,溶出度试验来鉴定结果,发现国外2厂家采用无效晶型A。也有研究在西林瓶底部用光纤探头扫描,注射用头孢曲松钠不同结构晶度模型样品,采用一阶倒数和适量归一等光谱信号处理后,建立结晶度测定模型,头孢曲松钠结晶度NIRS样品测定结果与X粉末衍射法计算的结果无明显差异。也有研究将傅里叶变红外光谱和热分析结合,进行筛选和检测吡啶咪美辛-烟酰胺、美他沙酮-琥珀酸、卡马西平-戊二酸等药物等共晶形成。采用NIRS建立华法林钠片中晶型及非晶型药物的定量检测模型、经验验证结果及实测值很吻合,得出该方法对晶型及非晶型药物均可以定量检测及质量控制。

四、NIRS技术在药物定量分析中的应用

(一) 单组分定量分析

常用的化学分析法和NIRS定量分析技术都属于间接分析技术,NIRS定量分析原理是根据参考样品的光谱信号,利用化学计量学建立定量分析模型,并对模型进行验证,再用模型预测未知组分含量。有研究选择的测定对象为佐匹克隆片,NIRS信号经一阶求导及矢量归一化进行预处理,建立NIRS方法,进行佐匹克隆片的准确、快速、环保的定量分析,其定量模型选择的是ANN,此外,还成功建立了NIRS-PLS法,定量测定了右旋糖酐40氯化钠注射液及注射液用单磷酸阿糖腺苷。有研究又将上述方法测定盐酸二甲双胍片中的主要药品成分含量,利用薄层色谱法、紫外光密度法测定了其结果,并与NIRS-PLS预测结果进行了比较,得出后者更快速、简便。还有研究将此方法分别与美洛昔康片及吡达帕胺片中的主药含量、崩解时间、压碎强度等进行定量分析,该方法准确度、重复性、样品预测结果等与欧洲药典法测定结果一致^[1]。当前研究表明,应用NIRS对化学药物单组分定量分析法大同小异,主要区别与模型建立方法及光谱图的处理方法,其中基于NIRS结合化学计量学定量分析技术在不断优化,越来越成熟,建立的模型测得的结果与传统方法结果并没有多大差异,说明,NIRS在药物单组分质量控制方面具有广泛的应用前景。

(二) 复方制剂定量分析

定量分析复方制剂中不同成分,传统法技术主药为先分

离后再分析,但存在一些缺点,如预处理操作复杂,浪费时间等。NIRS分析技术结合化学计量学处理,如PLS、ANN、TP、GAIPLS、MLR等,可对药物的复杂体系进行分析。有研究采用NIRS结合PLS等,建立复方卡托普利片及制剂中间品粉末中卡托普利及氢氯噻嗪的2成分测定法,与HPLC法比较,PLS法偏差更小,可为药品质量控制提供新的思路^[2]。

五、NIRS在化学药物水分测定中的应用

药物中水分含量是不分物质控的指标之一,对药物的稳定性会造成一定的影响。当前药物中水分测定如减压干燥失重法、干燥失重法、卡尔费休法等,这些测定会造成耗能、耗时的问题。有研究用NIRS红外光纤探头透过头孢丙烯原料塑料袋包装,对NIRS信号进行采集,并结合PLS化学计量学模型,进行水分子定量模型的建立,其测定结果与用费休法测定的水分含量并没有统计学差异。有研究采用NIRS漫反射技术扫描片剂,水分子模型采取矢量归一法进行处理,测定盐酸头孢他美酯片的含量和水分定量分析方法,解决水分测定化学、护理、温度等干扰因素,做到快速、准确、无损、经济的目的。

六、NIRS在中药添加化学药物分析中的应用

部分中药制剂是含有化学药物成分的,且一些保健品、中药中违法添加化学药来提升疗效,成为全球性的问题,而定性定量检测这些药物,是保障患者用药安全的基础。有研究将铁氰化钾作为内标,建立NIRS测定感冒片中乙酰水杨酸含量的方法,测得结果与中国药典方法接近。甲醇超声提取某减肥保健品,经薄层色谱展开分离,显微傅里叶变换NIRS进行扫描,建立NIRS定性定量法,成功测定这些减肥保健品种违法添加了酚酞、芬氟拉明、西布曲明等化学药物。

七、NIRS在药物直接质控中的应用

药物制剂生产经历多个缓解,监测生产过程中的质量,是决定制剂成品质量稳定性和均一性。传统监测主要采样后进行实验室离线监测,成本高,分析时间长,时效性差,而采用NIRS结合光纤探头,可以在不破坏样品的基础上快速采集中间物理参数,进行无损、快速、在线检测和分析的目的。因此,NIRS技术在化学药物制剂过程中可用于干燥、混合、制粒、压片和包衣等环节中,从而提高了生存效率和产品质量^[3]。

参考文献:

- [1] 李真,周立红,叶正良,等.近红外光谱分析技术在药物质量分析中的应用进展[J].药物评价研究,2016,39(04):686-692.
- [2] 肖玥,熊峻,黄渊帅,等.罗红霉素采用近红外光谱法快速分析药物中两种主要成分[J].中国继续医学教育,2017,9(16):190-192.
- [3] 邹文博,尹利辉,胡昌勤,等.拉曼光谱与近红外光谱技术在药品快速分析中的应用[J].中国药房,2018,29(03):416-420.

作者简介:郭娇娜,白城市食品药品检验所主管药师 1984年10月出生,女,汉族,吉林白城人,研究方向:药物分析。