

医药质量检测关键技术及其应用

莫雅雲

(广西梧州制药(集团)股份有限公司, 广西 梧州 543000)

摘要 众所周知, 医药产品的种类是多种多样的, 生产工艺较为复杂, 传统的人工检测技术无法满足高端医疗的需求, 必须要加强对医药检测技术的革新和改造。医药产业及地位是不言而喻的, 它关系到国民健康和国计民生, 因此要做好医药质量的检测环节相关工作。基于此, 本文首先介绍了医药可见异物检测及标准, 然后对成分检测、包装缺陷检测及其标准进行分析, 最后提出了医药质量检测关键技术及其应用。

关键词 医药质量检测; 关键技术; 成分检测; 包装检测

中图分类号: R95

文献标识码: A

文章编号: 1007-0745(2023)04-0050-03

作为我国政策倾斜和支持发展的重要战略性新兴产业, 医药产业是打造健康中国的条件和基础, 能够促进我国经济结构完整调整, 也能够满足人民群众的健康需求。目前我国在全球上属于第二大药品市场, 我国的药品市场虽大但质量不精, 容易存在原料药绿色生产能力较低的问题, 其中医药质量检测是医药环节中非常重要的一环, 其主要的目的和开展的初衷是为了防止伪劣假冒产品流入市场, 确保药品市场安全可靠, 保护人民群众和患者的身心健康安全。药物大多数是口服和外用, 可以直接作用于人体, 它的质量安全会对患者的身体健康造成直接的影响, 如果质量有问题甚至危及生命。试想如果药物中含有污染物会使治疗效果事半功倍, 大打折扣, 并且会引起不良反应, 严重的会造成脏器衰竭。本文围绕着医药质量检测关键技术及其应用展开论述。

1 医药可见异物检测及标准

在医药制造的工艺流程之中可能会混入杂质, 这些杂质不拘于哪一处来源, 可能是外界浮尘, 也有可能是玻璃、毛发、纤维, 无论是肉眼可见的杂物还是肉眼不可见的杂物, 都属于异物和污染物。具体而言, 肉眼可见异物的来源有以下几种: 首先, 在材料的选择过程中由于成分不纯导致混入了一些颜色相近但不可分辨的物质, 也有可能是原材料加工和生产的时候发生了化学反应, 产生了全新的杂质和化学物质, 同时生产过程中由于外界温度条件等因素的变化, 会导致药物的物理特性和化学特性发生改变; 其次, 在药品罐装的过程之中, 由于罐装容器清洗不彻底或者过滤材质含有杂质、破损老化, 会导致风干的时候玻璃

碎屑脱落, 纯净等级达不到要求; 也有可能粘连一些外在杂质。此外, 在高温消毒高温灭菌的过程中, 药液可能会发生碳化现象, 或者罐装的过程没有处在无菌环境中会导致药物杂质产生, 包装工艺设计时会出现材料脱落, 尤其是在大型输液袋和输液瓶中, 容易导致药物混入杂质。

关于医药类杂质的认定范围需要参考中国药典, 也就是不能够出现玻璃、金属或者长度超过两毫米的纤维, 在静置一段时间之后旋转, 如果出现了肉眼可见的烟雾状沉积物就算是混入了杂质, 又或者蛋白质状物明显, 产生可见异物, 也属于此类。

2 成分检测、包装缺陷检测及其标准

2.1 成分检测

药物成分检测指的是检测药物的组成成分, 主要的检测手法是分析检测对象有中成药、西药片剂药物, 成分检测的对象覆盖面积包括农药残留、重金属物质以及有害元素^[1]。中药药材和中药成品主要来自自然环境生长的植物、矿物或者动物尸体, 有大概率的存在残留物质或者污染物, 无论是农药残留又或是重金属残留, 如果没有检测出来进入人体中, 其威胁会远远覆盖治疗作用。以中药材为例, 如果中药材在生产 and 熬制过程中出现问题, 可能会导致中药饮片出现内源性毒分, 也有可能外源性重金属污染和有害残留物超标, 这些都会影响到中药饮片的整体质量。对于片剂类药物的微量元素检测其标准需要参考中国药典。按照中国药典的规定, 0.3克以下的片剂其每片重量差异不能超过7.5%, 0.3克以上的片剂重量差异不能超过5%, 农药残留、重金属残留以及有害元素

残留需要根据最大限量理论值计算公式, 计算之后确定标准。

2.2 包装检测

包装的缺陷质量检测主要包括外观的检查、密封性的检查、药品外观的检查, 指的是查看药品外包装有无破损, 药品本身也需要参与到质量检测的范围中, 做好瓶身检查、瓶盖检查和液体液位检查^[2]。比如要考量中药制剂的大小、颜色和硬度程度。做好密封性检测指的是对存放药品的容器进行密封密闭性检测, 药品的质量问题很大程度都是由于容器密封性不到位导致的, 空气中本身就含有较多的微生物和灰尘, 和药品发生反应容易造成污染, 还有一些药品容易氧化, 如果和空气中的氧气发生化学反应会导致纯度稀释。可以看到中国药典对药品密封性的要求描述并不仔细, 但是在实际检测过程中, 药品的密封程度也是不可或缺的检测对象。但是我们根据《中华人民共和国药典》这份文件还是能够找到关于此类的规定, 中药制剂在外观上和性状上需要符合要求, 如果是药品片剂需要外表光泽, 色泽均匀, 同时有一定的硬度和耐磨性, 如果是药品散剂则需要混合均匀, 色泽一致。其他特殊类制剂也需要对外观均匀程度进行检查。总而言之, 药物一旦作为一种商品被流通市场, 有可能进入人民群众的身体治疗中, 它不仅具有商品的属性, 还具有特殊的质量要求。

3 医药质量检测关键技术及其应用

3.1 光阻法检测技术

光阻法检测技术的主要工具是光阻法传感器, 它主要是由光源、准直透镜组、样品流通室、光束检测窗口等不同的部位组成, 当平行光束穿过样品流通室直接照射到光电接受管上, 液体中没有颗粒时, 外部电路的输出幅度是 $E=10V^{[3]}$ 。如果液流中有一个投影面积为阿尔法的颗粒穿过了样品流通室, 就会对平行光束造成阻挡, 使透射光衰减。

把光阻法运用在医药质量检测中常见的利用对象是异物检测, 光阻法检测属于物理检测方法, 它比人工肉眼检测有很大的优势, 但是它也有一定的局限性, 那就是精度不够高, 并且容易受到传感器这些外界干扰因素的影响。全球有一些著名的异物自动化检测公司使用的核心技术就是光阻法原理, 光阻法原理可以和生物制药可见颗粒分析法相互配合, 提高准确精度。有些学者提出了以光阻法为基础的针剂检测方式, 单

瓶静态检测合格率已经高达 97%, 除了常见的光阻法之外常用的方法还有双光路检测方式, 如果异物在检测范围之内受限, 可以利用脉冲信号积分颗粒提取方法, 这样的方式能够最大限度地了解到小颗粒和大颗粒的信息。这样的方式运用能够防止检测范围受限, 不需要频繁的更换传感器, 并且能够让复杂形体的颗粒检测结果更加准确。

3.2 X 射线检测

X 射线波长较短, 能量较大, 具有较强的穿透性, 属于电磁波。随着物理学量子力学的不断发展, X 射线在医药产业中的运用得到了不断的实践和经验累积, 经常被运用在医药检测和医药治疗过程中。X 射线不会具有较强的破坏性, 能够分析人类肉眼无法观察的问题, 它的检测原理是通过 X 射线源产生射线能量, 然后射线能量会穿透带侧的样本, 两者之间发生交互作用之后再利用传感器和胶片呈现出交互作用的结果, 并且以图像的形式展现出来, 工作人员可以利用算法程序分析图像的相关内容^[4]。目前 X 射线检测方法是常规五大检测手段之一, 它的检测结果能够非常直观生动地展现出不同材料的部件缺陷, 包括检测连续性和分布性质, 目前把该技术应用在医药检测技术中能够取得不错的效果。常用的和 X 射线有关系的检测方法有射线荧光法和射线衍射法。射线荧光法指的是利用各元素光谱图像之间的差异性, 对比图谱库中的基础信息, 接下来再对元素展开定量分析和定性分析, 建设图谱库比结果本身更为重要。

随着人类对 X 光研究的不断深入推进, 近些年比较流行的 XRF 光谱法对医药检测能够发挥良好的效果, 常见的射线荧光法包括在线 X 射线荧光法、二维 X 射线荧光法和三维 X 射线荧光法。目前随着时代的发展, 也可以把校正方法和三维 X 的射线方法相互结合。射线衍射法指的是利用 X 射线的分子层面特性进行结构分析, 可以利用 XRD 不同的技术来检测药品药用晶体的衍射峰强度以及它们的强弱变化, 需要在不同的要点指导原则之下对该检测结果的作用进行评定。除此之外还有一种方法是以 X 射线图像为基础展开的深度学习算法, 这种算法具有较强的包容性, 强调了对图像研究的关键性, 它在图像处理方面有其独特的优势, 以药品质量检测问题为依据可以采取深度学习算法与图像处理技术相互结合, 取得更好的效果。

以 X 射线检测技术为研究基础的方法经常被运用在中药材的检测和测定过程中, 研究药品的无损性内

部缺陷,做好定量分析和药物分布检测。当然在这个过程中需要注意药品长期曝光于X射线中是否会受到质量影响,这些问题已经被科学家验证过,答案是否定的。尽管这样,在X射线的应用过程中可能会产生电离辐射,因此检测人员本身需要做好防护隔离措施。

3.3 激光检测技术

激光检测在本质上属于射线检测的一种类型,激光指的是原子受激辐射出的光线,因此它的方向性较为精准,亮度较高,具有高单色性和高相干性,也是因为如此,以激光检测技术为基础等相关手段在信息测量、跟踪以及全息光谱分析技术方面有良好的运用成果^[5]。将激光检测技术运用在医药检测中可以采用可调谐半导体激光吸收光谱,检测无菌药物存放容器是否具有完好的密闭性和完整性,它的检测原理是对瓶内氧气浓度展开先行测量,还要判断容器的密封性是否存在缺失的情况,尤其这种方法适合于抽真空和充氮气的冻干药品容器。在国外,有些国家采用激光检测方法可以进行无损检测,这种方法的准确性在行业内得到了认可。我国国内也有一些企业提出可以把激光顶空分析技术结合机器视觉检测技术共同进行药物的质量检测,不同的瓶体直径最低浓度可以达到2%。

3.4 高光谱检测技术

高光谱检测技术其原理是物质在光学环境之下会散发出特定的光谱信息,也就是在同一种光学环境之下,由于物质性质具有差异性,导致每一种物质所呈现出的光谱信息都是各不相同的,可以根据物质的光学环境来判断其光谱信息。利用光谱的一致性检验能够快速地完成物质检测和物质定位、分析、分类。光谱图像并不符合常规意义的图片,它是在波长的特定组成之下形成的三维图像块,拥有三个自由度,在高光谱图像中主要包含的内容有光谱信息和空间信息处理。高光谱图像能够利用光谱信息和空间信息丰富图片资料,快速达到检测效果,让检测的精准程度不断提升。高光谱图像包含光谱信息和空间资料同时还具有图谱合一的特征,目前高光谱图像在各行各业都有不错的运用成果。但是高光谱图像技术也有一些问题需要注意,首先它的图像蕴含波段较为广阔,信息过于繁杂,容易给计算机处理数据造成一定的压力,如果把空间自适应模型和析出表示相互结合,就能够解决光谱畸变变化容易造成的图像噪声。需要注意的是,混合像元现象的存在可能会影响到图像识别的分类精度,可以运用解混方式来研究高光谱图像的处理过程,

也有一些学者通过研究提出了基于协同稀疏和全变差相互融合的高光谱空谱联合线性解混方法。

目前高光谱图像信息较为繁杂,可能会带来一些问题,但是其在医药质量检测中的优势也是显而易见的,科学家对片剂类药物高光谱仪检测距离进行了验证,大约可以同时检测1300片药剂。采用高光谱技术的医药检测针对的对象主要是无损检测和药品成分检测,无损检测利用的是高光谱图像空间信息来检测药品的内部品质和外部品质,有些科学家对高光谱成像技术在蔬菜水果中的检测运用效果进行了评价,发现其原理类似。在成分检测中经常针对中药类药材比如中药原材料、中药饮片进行检测,检测的覆盖面积包括有毒、有害重金属和其他的杂质物质。曾经有科学家利用拉曼光谱技术和傅里叶变换红外光谱技术相互结合,检测出了伪造药品,同时在数据测算上,利用高光谱数据展开多元曲线分解,使用交替最小二乘法对药品展开真伪识别。

4 结语

综上所述,在医药质量检测过程中需要加强对关键技术的使用评价及效果,常见的检测关键技术包括光阻法检测技术、X射线检测技术、激光检测技术、高光谱检测技术,不同的技术有不一样的优势和劣势,可以针对检测对象、检测成分和检测类别进行筛选和划分。除了以上几种检测方式之外,常用的检测算法还包括机器视觉检测等不同的类型。在未来,我国医药质量检测必然会使用越来越多的成熟手段和关键技术提高药品质量的检测效果,确保并维护药品流通市场的安全性。

参考文献:

- [1] 王可,张辉,曹意宏,等.面向医药生产的智能机器人及其关键技术研究综述[J].计算机集成制造系统,2022,28(07):1981-1995.
- [2] 王丽丽.医药化工产品质量管理中存在的问题及干预对策[J].化工管理,2021(11):69-70.
- [3] 易俊飞,张辉,赵晨阳,等.医药智能制造生产线关键技术研究进展[J].中南大学学报(自然科学版),2021,52(02):421-433.
- [4] 朱立龙,荣俊美.“互联网+医疗健康”背景下考虑患者反馈机制的药品质量监管策略研究[J].中国管理科学,2020,28(05):122-135.
- [5] 张辉,易俊飞,王耀南,等.医药质量检测关键技术及其应用综述[J].仪器仪表学报,2020,41(03):1-17.