

药品杂质检测方法及其结果准确性影响因素分析

柴龙龙*, 安佰平, 邢娜

(淄博市检验检测计量研究总院, 淄博 255000)

摘要: 药品杂质检测是药品质量控制的重要环节, 直接关系到药品的安全性和有效性。本文综述了药品杂质检测的常用方法, 并深入分析了影响检测结果准确性的多种因素。通过对不同检测方法的比较和影响因素的探讨, 提出了优化检测流程和提高结果准确性的建议, 旨在为药品质量控制提供科学依据, 确保药品的安全性和有效性。

关键词: 药品杂质; 结果准确性; 质量控制

0 引言

随着药品研发与生产技术的进步, 杂质的检测手段不断更新。但影响检测结果准确性的因素很多, 包括检测方法选择、样品处理、仪器设备和操作人员技能, 深入分析对影响检测结果准确性的因素并提出优化措施对提升药品质量控制水平有着十分重要的作用。因此, 本文研究了药品杂质检测结果准确性的影响因素, 并探索针对性优化措施, 目的在于提升药品质量控制水平, 保障用药安全。

1 药品杂质的检测方法

1.1 色谱法

色谱法是药品杂质检测极普遍采用的方法之一, 分离原理是根据固定相与流动相中各物质分配系数不同, 气相色谱(GC)和高效液相色谱分离(HPLC)在药品杂质检测领域有着广泛的应用。GC适合挥发性及半挥发性杂质的分析, 以药品中残留有机溶剂检测为例, 试样气化后随载气一起进入装填了固定相的色谱柱。不同有机溶剂因其沸点、极性及其他特性在固定相与载气间分配行为有差别, 因而在色谱柱上也能被分离^[1]。比如, 在检测某抗生素药品中残留的甲醇、乙醇等有机溶剂时, 通过优化色谱条件, 如选择合适的色谱柱(如DB-624毛细管柱)、控制柱温程序(初始温度为40℃维持2min, 以10℃/min的速度上升到200℃)和载气流速(1.0 mL/min), 通过氢火焰离子化检测器进行检测, 可以有效分离不同的有机溶剂, 并根据保留时间进行定性和峰面积的定量分析, 从而准确地确定药品中有机溶剂杂质的含量。HPLC经常被用于分离和检测非挥发性、热稳定性差以及带有特定极性的杂

质。例如, 在对某降压药进行杂质检测时, 使用C18反相色谱柱, 以乙腈-水(含0.1%磷酸)为流动相进行梯度洗脱。药品中主成分及杂质连续分布于固定相及流动相, 因其结构及性能差异在色谱柱上滞留时间不一, 达到分离目的。通过使用紫外检测器在特定的波长下进行检测, 并根据杂质峰与主成分峰的相对保留时间以及峰面积的比值, 可以对药物中的杂质进行定性和定量分析, 从而有效地监测药物中杂质的种类和含量。

1.2 光谱法

光谱法是根据物质对各种波长电磁辐射的吸收、发射或者散射特性检测药品中杂质的方法。常用的分光光度法包括紫外-可见分光光度法(UV-Vis)、红外分光光度法(IR)以及原子吸收分光光度法^[2]。UV-Vis多应用于含共轭双键和其他发色团杂质的检测, 以维生素C片中杂质的检测为例, 维生素C自身在243nm波长处吸收最强, 其氧化产物及其他杂质则可能会在其他波长处被吸收。通过对试样不同波长处吸光度的测定及与标准维生素C溶液吸收光谱的比较, 可判断有无杂质和杂质相对含量。如果非维生素C的特征吸收波长上出现异常吸收峰就说明可能含有杂质, 然后通过建立标准曲线等来定量分析。

IR是通过分子振动及转动能级跃迁而形成吸收光谱识别杂质, 每一种化学物质均具有像指纹那样特殊的红外吸收光谱。检测药品杂质时, 将样品红外光谱和纯品标准光谱进行比较, 若部分特征波有附加吸收峰则表示可能有杂质。比如对某种原料药进行检测, 标准红外光谱中 1700 cm^{-1} 左右存在羰基特征吸收峰, 而如果样品光谱中 1650 cm^{-1} 处有一个新吸收峰, 进一步分析认为, 这可能

* 通信作者: 柴龙龙, 副主任药师, 研究方向为药品、医疗器械、化妆品质量分析。E-mail: xiaofeilong56789@163.com

是因为在生产中引入含烯醇结构杂质。

1.3 质谱法

质谱法(MS)是一种通过对样本分子进行离子化处理,并根据离子的质荷比进行分离和检测的方法,在药品杂质的检测过程中能提供大量的结构性信息,在进行药品杂质的检测时,首先需要将样本导入到离子源中,常见的离子源包括电子轰击离子源(EI)、电喷雾离子源(ESI)以及大气压化学电离源(APCI)等。EI对于挥发性和热稳定性良好的化合物具有良好的应用前景,样品分子经高能电子轰击离子化后产生大量离子碎片,可以用来解析杂质结构^[3]。ESI与APCI经常被应用于具有高极性和热稳定性差的化合物中,能生成准分子离子,从而方便地确定化合物的分子质量。以一种抗癌药物杂质检测为例,应用ESI-MS技术进行检测。样品溶液经过电喷雾接口后,在强大电场中生成带电液滴并随溶剂挥发而减少,最后生成气态离子流入质量分析器。质量分析器按离子质荷比分离出不同离子,用检测器对离子强度进行检测。得到的质谱图中,除了药物主成分的准分子离子峰外,若出现其他离子峰,则可能代表杂质。通过对杂质离子峰的质荷比进行分析,并结合相关的数据库和文献资料,可以初步推测杂质的具体结构,并进一步应用串联质谱技术进行研究,通过碰撞诱导杂质离子解离得到更多的碎片信息,以精确判定杂质结构,并为药品质量控制奠定基础。

1.4 联用技术

联用技术综合了2种或者2种以上分析技术的优点,可以达到更加精确和综合的目的,气相色谱-质谱联用(GC-MS)和液相色谱-质谱联用(LC-MS)是2种常用的联用技术。GC-MS将GC的高分离能力与MS的高鉴定能力结合,在药品挥发性杂质的检测方面有其独特的优点。例如,检测某香料药品中的多种挥发性有机杂质时,先通过GC将不同杂质分离,然后进入MS进行鉴定。GC部分对色谱条件进行了优化,使杂质能够被很好地分离并进入MS,使用EI产生离子碎片,基于质谱图上特征离子碎片以及保留时间,通过与标准谱库的比对,可以精确地识别各种挥发性杂质结构及含量,甚至痕量杂质都可以被高效检出。

2 影响药品杂质检测结果精度的因素

在药品杂质检测中,检测方法选择的好坏,对于结果的准确性起着决定性作用。各种检测方法都有其优缺点及适用范围,如果选用不合适,会使检测结果产生偏差^[4]。

2.1 检测方法灵敏度与选择性

对痕量杂质进行检测时,选择灵敏度高的检测方法,能精确地检出浓度很低的杂质。GC-MS对挥发性痕量杂

质的检测具有很高的灵敏度,检测限可达到ppb(10^{-9})级。但若被检杂质不具有挥发性时,则不宜选用GC-MS,这时LC-MS也许会成为较好的检测方案。选择性的高低,关系着杂质和主成分等共存物质是否能被精确地区分。尽管UV-Vis在操作上相对简洁,但其选择性并不理想,容易受到其他具有相似吸收性质的物质的影响,这在复杂样本的杂质检测中可能会导致结果不精确。

2.2 检测方法精密性与准确度

精密性是多次重复检测结果一致性的体现,而准确度则是检测结果与真实值接近程度的指标。以HPLC法测定药品中杂质含量为例,若仪器稳定性差、进样重复性不佳,将造成精密性下降、多次试验结果偏差大等问题。同时,若该方法标定不准、标准曲线线性关系较差,将影响准确度并导致检测结果与真实值偏差较大。

2.3 样品处理过程

样品处理作为药品杂质检测过程中至关重要的一环,其过程中多种因素均可影响检测结果准确性。样品的收集,首先必须有代表性,对大量生产的药品要按统计学方法随机抽取,以保证所取样品能如实反映整个药品质量状况。若取样不标准,仅选择一些外观较好的或者在某一特定地点取样,就有可能漏掉含杂质较大的那一部分药品,从而造成检测结果无法代表整个药品批次,对后续结果的运营会产生一定的影响^[5]。试样前处理步骤同样关键,常用试样前处理方法有提取、净化和浓缩。萃取过程中萃取溶剂的选择对杂质萃取效率有直接影响。比如在对某种药物中脂溶性杂质进行检测时,如果选用极性大的水作为提取溶剂则很难有效提取出杂质,将造成检测结果偏低。并且在净化步骤,若净化不完全,则残留干扰物质将对后续检测造成影响,使杂质峰和干扰峰相互重合,从而影响定性及定量分析。例如,用固相萃取净化样品的过程中,如果洗脱条件不当,干扰物质无法有效被除去,就可能导致检测结果的偏差^[6-11]。

样品保存与运输条件也是不容忽视的,药品在贮藏期间可能受温度、湿度和光照的影响使杂质生成或者含量发生变化。如某些对光线敏感的药物,如果在运输、保存等过程中没有采取避光措施就有可能发生光降解反应并生成新杂质而导致检测结果失准。另外,保存时间过长还会使药品稳定性降低、杂质含量升高。所以在对样品进行处理时,需要对每一个环节进行严格把控,保证样品完整稳定,这样才能够确保检测结果准确^[12-15]。

3 提升检测结果准确性的策略

为了使药品杂质的检测结果更加准确,需要从多方面

进行策略调整, 涉及检测方法优化、样品处理规范、仪器设备及人员管理。

对于检测方法的优化, 必须先全面验证已有的方法。根据有关标准及指南对该检测方法进行综合验证。如建立新型 HPLC 法对药品中杂质的检测, 制备了一系列不同浓度标准溶液并绘制标准曲线来验证线性范围; 通过对低浓度样品的多次检测, 建立检测限及定量限; 采用重复性试验考察了同一操作人员得到多次试验结果在同等条件下的重复性^[16]。同时探索新型检测技术与手段。随着科技的持续发展, 新的分析方法层出不穷, 例如超高效液相色谱-高分辨质谱联用技术的分离效率高, 质量测定精度高, 可对药品中微量杂质及未知杂质进行较为精准的检测与鉴别。及时跟踪行业动态和引进先进技术有利于提高检测结果准确性。

样品处理环节应建立严格操作规范。从采样入手, 按照科学抽样方法保证采样代表性。对样品的预处理过程进行优化提取和净化。如通过正交试验设计对提取溶剂种类、配比及提取时间进行了优化, 以提高杂质提取效率; 选用适当的净化方法及材料以保证净化效果。同时加强样品保存及运输条件控制, 并严格根据药品性质及要求选择适宜的保存温度、湿度及包装材料等, 以保证样品检验前稳定^[17-19]。

人员素质与管理对提高检测结果的准确性同样具有重要意义。检测人员应具有坚实的专业知识、丰富的实践经验, 经常参加培训与技术交流活动, 不断地更新知识与技术。同时实验室需要构建一个健全的质量管理框架, 并对检测流程实施严格的质量监控^[20]。仪器设备维护与管理也是至关重要的。如 HPLC 仪器中的泵、进样器、检测器等元件要定期检查维修, 以确保流量准确、进样重复性好、检测灵敏。综合运用这几种策略可以有效提高药品杂质检测结果的精准度, 确保药品的质量与安全。

4 小 结

药品杂质检测, 是确保药品质量至关重要的环节。通过对检测方法及其影响检测结果准确性的因素进行深入分析, 有针对性地提出优化策略, 在实际工作中要根据具体药品特点及检测需求选择适宜的方法, 对检测过程各环节进行严格把控, 保证结果准确可靠。今后, 在检测技术不断革新、质量控制体系不断完善的情况下, 药品杂质检测对药品安全性、有效性会有更加强有力的保证。

参考文献

[1] 周霞, 陈万勤, 吴叶安, 等. 药品检验检测体系建设探

- 索[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(17): 2271-2275.
- [2] 卢雪燕, 王华兵. 试论如何做好药品检验检测工作[J]. 科学技术创新, 2020, (23): 174-175.
- [3] 鲁园园. 食品药品检验检测机构内部质量控制方法研究[J]. 产品可靠性报告, 2024, (5): 57-58.
- [4] 高伟. 新形势下食品药品检验档案管理工作优化措施[J]. 兰台内外, 2024, (8): 46-48.
- [5] 王艳博, 张上上, 王学涛. 食品药品检验检测实验室质量控制要点浅析[J]. 中国食品工业, 2024, (2): 77-79.
- [6] 张瑛红. 信息化技术在食品药品检验检测中的应用[J]. 中国食品工业, 2024, (1): 101-103.
- [7] 梁焯琼, 樊昆. 浅谈食品药品检验检测机构廉政风险防控工作[J]. 食品界, 2023, (1): 105-107.
- [8] 邓金容, 王宇. 大市场监督模式下药品检验检测机构发展方向和风险防范研究[J]. 活力, 2022, (23): 118-120.
- [9] 王学涛. 食品药品检验质量管理中风险防控体系的建立[J]. 现代食品, 2022, 28(8): 162-164.
- [10] 王司卫. 食品药品质量管理风险防控体系的构建[J]. 中国食品工业, 2023, (20): 75-77.
- [11] 秦华, 于德志. 食品药品检验机构仪器设备的管理与控制[J]. 食品安全导刊, 2023, (5): 49-51.
- [12] 崔敏. 管理评审在食品药品检测实验室质量管理体系运行中的作用[J]. 现代食品, 2021, (24): 124-126.
- [13] 熊康. 基于微液滴培养技术的药品微生物快速检测方法开发[D]. 北京: 清华大学, 2024.
- [14] 邵长芳, 孔浩, 孙祥敏, 等. 快速微生物检测技术在放射性药品中的应用展望[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(3): 536-540.
- [15] 李响铮, 侯磊, 陈尚昆, 等. 新技术在食品微生物和药品微生物检验检测中的应用[J]. 食品安全导刊, 2022, (16): 124-126.
- [16] 张李莉, 吴蕊, 颀维民, 等. 核酸分子检测技术在食品药品检测中的应用[J]. 现代食品, 2024, 30(11): 92-94.
- [17] 莫静, 刘翊来, 陆善宾. 影响食品药品检测报告质量的常见问题及质量提升建议分析[J]. 中外食品工业, 2024, (5): 102-104.
- [18] 王凡, 王春雷. 食品药品检验前处理技术研究[J]. 食品安全导刊, 2023, (13): 162-164.
- [19] 常艳, 杨晓莉, 王朔威, 等. 药品检测领域能力验证计划中统计量的确定[J]. 中国药事, 2025, 39(1): 66-74.
- [20] 袁飞. 药品检测中的常见误区与正确认知[J]. 人人健康, 2024, (32): 117.