

# 高效液相色谱法在原料药质量控制中的应用

马飞飞 徐俊柯

浙江普洛得邦制药有限公司 322118

DOI : 10. 12238/j pm. v6i 3. 7851

**[摘要]** 高效液相色谱法 (HPLC) 作为一种高效、灵敏的分析技术, 在原料药质量控制中发挥着至关重要的作用。本文综述了 HPLC 的基本原理、仪器构成及其在原料药质量控制中的多种应用, 包括纯度分析、杂质检测、含量测定和稳定性研究等。通过具体实例, 详细探讨了 HPLC 在原料药质量控制中的实际操作和优势。HPLC 不仅提高了原料药质量控制的准确性和可靠性, 还为药物研发和生产提供了有力的技术支持。随着技术的不断发展, HPLC 在原料药质量控制领域的应用前景将更加广阔。

**[关键词]** 高效液相色谱法; 原料药质量控制; 应用

## Application of High Performance Liquid Chromatography in Quality Control of Raw Materials

Ma Feifei Xu Junke

Zhejiang Probond Pharmaceutical Co., Ltd. 322118

**[Abstract]** High performance liquid chromatography (HPLC), as an efficient and sensitive analytical technique, plays a crucial role in the quality control of active pharmaceutical ingredients. This article reviews the basic principles, instrument composition, and various applications of HPLC in the quality control of raw materials, including purity analysis, impurity detection, content determination, and stability research. Through specific examples, the practical operation and advantages of HPLC in the quality control of raw materials were discussed in detail. HPLC not only improves the accuracy and reliability of raw material quality control, but also provides strong technical support for drug research and production. With the continuous development of technology, the application prospects of HPLC in the field of raw material quality control will be even broader.

**[Key words]** High performance liquid chromatography; Quality control of active pharmaceutical ingredients; application

### 引言

原料药是药物制剂的主要成分, 其质量直接关系到药物的疗效和安全性。因此, 对原料药进行严格的质量控制至关重要。高效液相色谱法 (HPLC) 作为一种高效、灵敏的分析技术, 在原料药质量控制中得到了广泛应用。本文综述了 HPLC 的基本原理、仪器构成及其在原料药质量控制中的应用, 旨在为药物研发和生产提供技术支持。

### 1 高效液相色谱法的基本原理与仪器构成

#### 1.1 基本原理

高效液相色谱法是一种基于不同物质在固定相和流动相之间分配系数差异进行分离的技术。当样品溶液被注入色谱柱时, 各组分在固定相和流动相之间发生分配、吸附、解吸等相互作用, 由于各组分在固定相上的保留能力不同, 从而实现分离。分离后的组分依次进入检测器, 转化为电信号进行记录和

分析。

#### 1.2 仪器构成

高效液相色谱仪主要由高压输液泵、色谱柱、检测器、进样器、数据处理系统等部分组成。高压输液泵负责将流动相以恒定压力和流量泵入色谱柱; 色谱柱是分离的核心部件, 其材质、填料种类和粒度等都会影响分离效果; 检测器用于检测分离后的组分, 常见的检测器有紫外检测器、荧光检测器、蒸发光散射检测器等; 进样器负责将样品溶液注入色谱系统; 数据处理系统则负责采集、处理和分析检测数据。

### 2 高效液相色谱法在原料药质量控制中的应用

#### 2.1 纯度分析

纯度是衡量原料药质量的重要指标之一。高效液相色谱法具有分离效率高、灵敏度高、重现性好等优点, 适用于原料药的纯度分析。通过比较样品色谱图中主峰面积与杂质峰面积的

比例，可以计算出原料药的纯度。此外，采用梯度洗脱技术还可以实现对复杂样品的分离和分析，进一步提高纯度分析的准确性。

例如，在测定某抗生素原料药的纯度时，采用高效液相色谱法，以 C18 柱为固定相，甲醇-水为流动相进行梯度洗脱，紫外检测器波长设定为 254nm。结果显示，该抗生素原料药的主峰与杂质峰分离良好，纯度达到 99.5% 以上。

## 2.2 杂质检测

原料药中的杂质可能来源于原料、生产过程或储存条件等，对药物的疗效和安全性产生不良影响。因此，对原料药中的杂质进行检测和控制至关重要。高效液相色谱法具有分离效果好、灵敏度高、选择性强等优点，适用于原料药的杂质检测。

通过选择合适的色谱柱、流动相和检测条件，可以实现对原料药中各种杂质的分离和检测。例如，在测定某抗肿瘤原料药中的有关物质时，采用高效液相色谱法，以 C8 柱为固定相，乙腈-水为流动相进行梯度洗脱，荧光检测器波长设定为激发波长 270nm、发射波长 340nm。结果显示，该抗肿瘤原料药中的有关物质得到了有效分离和检测，符合药典规定。

## 2.3 含量测定

含量作为衡量原料药质量的关键指标，直接关联到药品的疗效与安全性。高效液相色谱法 (HPLC) 作为一种先进的分析技术，在原料药含量测定领域展现出了无可比拟的优势。其分离效率高，能够在短时间内有效分离复杂混合物中的各个组分；灵敏度高，即便是微量的成分也能被准确检测；准确度高，确保分析结果的可靠性，这些特性使得 HPLC 成为原料药含量测定的首选方法。以测定某解热镇痛原料药中的有效成分含量为例，HPLC 的应用过程充分体现了其技术优势。首先，选择合适的色谱柱是关键，C18 柱因其广泛的适用性和高效的分离能力，被用作此次测定的固定相。C18 柱表面的十八烷基硅烷键合相能有效吸附并分离样品中的不同极性成分，为准确测定有效成分含量奠定了坚实基础。流动相的选择同样至关重要。甲醇-磷酸盐缓冲液体系作为梯度洗脱的流动相，不仅提供了适宜的溶剂环境以促进样品溶解和分离，还通过调节 pH 值优化了分离效果，确保目标成分与杂质的有效分离。这种流动相组合的使用，既提高了分离效率，又保证了分析的准确性。紫外检测器的波长设定为 220nm，是基于解热镇痛原料药中有效成分在此波长下具有最大吸收的特性。这一选择不仅提高了检测的灵敏度，还确保了分析结果的特异性，避免了其他非目标成分的干扰。最终，通过精确测量样品色谱图中主峰面积与标准品色谱图中主峰面积的比例，结合标准品的已知浓度，可以准确计算出解热镇痛原料药中的有效成分含量。实验结果显示，该原料药的有效成分含量完全符合药典规定，这不仅验证了 HPLC 法在原料药含量测定中的准确性和可靠性，也为药品质量

控制提供了有力支持。整个分析过程的高效、精确和合规性，进一步彰显了 HPLC 法在原料药质量控制领域的重要地位。

## 2.4 稳定性研究

稳定性是衡量原料药质量的重要指标之一。原料药在储存和使用过程中可能会受到光照、温度、湿度等因素的影响而发生降解或变质。因此，对原料药的稳定性进行研究至关重要。高效液相色谱法具有分离效率高、灵敏度高、重现性好等优点，适用于原料药的稳定性研究。

通过在不同时间点取样并测定样品色谱图中各组分的变化情况，可以了解原料药的稳定性情况。例如，在研究某抗生素原料药的稳定性时，采用高效液相色谱法，在不同时间点取样并测定样品色谱图中主峰面积和杂质峰面积的变化情况。结果显示，该抗生素原料药在光照、高温和高湿度条件下均易发生降解，但在常温、避光条件下稳定性较好。

## 3 高效液相色谱法在原料药质量控制中的实际操作

### 3.1 色谱条件的优化

在原料药质量控制中，色谱条件的优化是提高分析准确性和灵敏度的关键步骤。优化色谱条件不仅涉及选择合适的色谱柱、流动相和检测波长，还需要考虑温度、流速等参数的调整。色谱柱的选择至关重要，它直接影响样品的分离效果。极性色谱柱适用于极性较强的样品，因为它们能够更有效地与极性分子相互作用，从而实现更好的分离。相反，非极性色谱柱则适用于非极性较强的样品。在选择色谱柱时，还需考虑其粒径、长度和内径等因素，这些因素都会影响分离效率和柱压。流动相的选择同样重要，它决定了样品在色谱柱上的溶解度、分离度和洗脱速度。对于易溶于有机溶剂的样品，有机溶剂-水体系通常是一个不错的选择，因为它能够提供良好的溶解度和分离效果。然而，对于难溶于有机溶剂的样品，可能需要使用离子对试剂或缓冲盐溶液来增强溶解度或调整分离度。此外，流动相的 pH 值、离子强度和添加剂等也会影响分离效果。检测波长的选择应根据样品的吸收特性来确定。对于具有紫外吸收的样品，紫外检测器是一个常用的选择。在选择检测波长时，应确保该波长下样品的吸收强度足够高，以提高检测的灵敏度。同时，还需考虑检测器的线性范围、噪声水平和稳定性等因素。除了上述因素外，温度和流速也是影响色谱分离效果的重要参数。适当的温度可以提高样品的溶解度、降低柱压并改善分离度。而流速的选择则需要在保证分离效果的前提下，尽可能提高分析速度。

### 3.2 样品的处理与制备

样品的处理与制备是影响原料药质量控制分析结果准确性的重要因素。在原料药质量控制中，应根据样品的性质和分析目的选择合适的样品处理方法。对于固体原料药，溶解、稀释和过滤是常用的处理方法。溶解是将样品溶解在适当的溶剂

中,以便进行后续的分离和分析。稀释则是为了降低样品的浓度,使其符合色谱分析的线性范围。过滤则是为了去除样品中的不溶性杂质,避免对色谱柱造成堵塞或影响分离效果。对于液体原料药,可以直接取样进行分析,但通常需要进行适当的稀释以确保分析的准确性。在稀释过程中,应注意选择合适的稀释剂和稀释倍数,以避免对分析结果产生干扰。在样品制备过程中,还需要注意避免污染和损失。污染可能来自样品处理过程中的器皿、溶剂或环境等因素,而损失则可能由于挥发、吸附或降解等原因导致。因此,在样品处理过程中,应使用洁净的器皿和溶剂,并尽可能在低温、避光条件下进行操作。

### 3.3 数据的处理与分析

在原料药质量控制中,数据的处理与分析是提高分析结果可靠性和准确性的重要环节。数据处理包括峰面积积分、校正因子计算等步骤,而数据分析则涉及纯度计算、杂质含量计算和含量测定等方面。峰面积积分是色谱分析中的关键步骤之一,它决定了样品中各组分的浓度。在进行峰面积积分时,应选择合适的积分方法和参数,以确保积分的准确性和可靠性。同时,还需注意检查积分结果的合理性和一致性,避免由于积分错误导致分析结果的偏差。校正因子是用于将峰面积转换为实际浓度的关键参数。它通常通过比较样品与标准品的峰面积来确定。在进行校正因子计算时,应确保标准品的纯度和浓度已知,并尽可能使用与样品相同的处理方法和色谱条件。此外,还需注意校正因子的稳定性和重现性,以避免由于校正因子变化导致分析结果的波动。

纯度计算是原料药质量控制中的重要指标之一。它通常通过比较样品色谱图中主峰面积与杂质峰面积的比例来确定。在进行纯度计算时,应确保色谱图的准确性和完整性,并尽可能去除干扰峰和噪声的影响。同时,还需注意考虑仪器的分辨率和灵敏度等因素对纯度计算的影响。杂质含量计算是原料药质量控制中的另一个重要指标。它通常通过测量样品色谱图中杂质峰的面积来确定。在进行杂质含量计算时,应确保杂质峰与主峰之间的分离度足够高,以避免主峰对杂质峰的干扰。同时,还需注意考虑杂质的种类、数量和毒性等因素对药物安全性的影响。含量测定是原料药质量控制中的核心任务之一。它通常通过比较样品色谱图中主峰面积与标准品色谱图中主峰面积的比例来确定。在进行含量测定时,应确保标准品的纯度和浓度已知,并尽可能使用与样品相同的处理方法和色谱条件。此外,还需注意考虑仪器的线性范围、灵敏度和稳定性等因素对含量测定的影响。为了确保分析结果的准确性和可靠性,还应采用专业的色谱数据处理软件进行数据处理和分析,并遵循药典规定和相关标准进行计算和分析。

## 4 高效液相色谱法在原料药质量控制中的优势与挑战

### 4.1 优势

高效液相色谱法在原料药质量控制中具有以下优势:

(1) 分离效率高:采用高压输液泵和高效色谱柱,可实现快速、高效的分离。

(2) 灵敏度高:采用高灵敏度的检测器,如紫外检测器、荧光检测器等,可对微量组分进行检测。

(3) 选择性强:通过选择合适的色谱柱和流动相,可实现对特定组分的选择性分离和检测。

(4) 重现性好:采用标准化的操作方法和数据处理流程,可确保分析结果的重现性。

### 4.2 挑战

尽管高效液相色谱法在原料药质量控制中具有诸多优势,但仍面临以下挑战:

(1) 复杂样品的分离:对于成分复杂、含量差异大的样品,难以实现完全分离和准确测定。

(2) 仪器成本与维护:高效液相色谱仪价格昂贵,且需要定期进行维护和校准,增加了分析成本。

(3) 操作人员技能:高效液相色谱法需要操作人员具备一定的专业知识和操作技能,否则可能影响分析结果的准确性。

### 结语

高效液相色谱法在原料药质量控制中发挥着至关重要的作用。通过优化色谱条件、选择合适的样品处理方法和数据处理流程,可提高分析结果的准确性和可靠性。然而,高效液相色谱法仍面临复杂样品分离、仪器成本与维护以及操作人员技能等挑战。未来,随着技术的不断发展,高效液相色谱法在原料药质量控制领域的应用将更加广泛和深入。例如,可采用更先进的色谱柱和检测器技术,提高分离效率和灵敏度;可采用智能化和自动化的分析方法,降低操作难度和成本;还可开展更多的应用研究和创新实践,推动高效液相色谱法在原料药质量控制领域的持续发展。

### [参考文献]

[1]气相色谱-质谱法测定氟维司群注射液中的氯化苄和二氯化苄[J].郑华;卢红华;何艳琴;郝贵周;张贵民.中国医药工业杂志,2024(02)

[2]阿贝西利治疗激素受体阳性乳腺癌的临床研究进展[J].张栖溶;易丹;张莹.药物评价研究,2023(12)

[3]气相色谱-质谱联用法测定拉洛他赛原料中三氟甲磺酸乙酯基因毒杂质[J].王潞娜;王红芳;张志成;柴青叶;宋小飞;张辉.海峡药学,2023(01)

[4]气相色谱-质谱法测定沙格列汀中的3种甲磺酸酯类杂质[J].刘小琼;曹杰永;刘春亮;堵伟锋.中南药学,2022(09)