

高效液相色谱－质谱联用技术在化学药品 开发中的应用价值

岳丽娜（河北常山生化药业股份有限公司，河北 石家庄 050000）

摘要：高效液相色谱-质谱联用技术（LC-MS）在化学药物质量分析中发挥着重要作用。本文主要阐述了 LC-MS 在化学药物质量分析中的具体应用，并对 LC-MS 在化学药品开发中的应用价值进行综合分析，探讨了其在提高分析效率、保障药品质量、支持新药研发等方面的重要作用。LC-MS 联用技术不仅能够提供高分辨率、高灵敏度的分析，还能够实现多组分的同时检测，对于药品的质量控制和合规性检验具有重要意义。

关键词：高效液相色谱；质谱联用；化学药物；药品开发；质量分析；应用价值

化学药物的质量分析是确保药品质量、保障患者用药安全的重要环节。传统的质量分析方法往往受到分析速度慢、灵敏度不高等限制，而 LC-MS 联用技术的出现为药物质量分析提供了新的解决方案。LC-MS 结合了高效液相色谱和质谱两种技术的优势，能够在短时间内实现对药物成分的高效、准确分析，为药品的质量控制和新药研发提供了强大支持。

1 化学药物质量分析的重要性

化学药物质量分析非常重要。一是确保药品安全有效性。药品质量分析是确保药品安全 and 有效性的的重要手段之一。通过对药品的成分、纯度、稳定性等进行分析检测，可以确保药品符合规定的质量标准，保障患者用药安全，并确保药品具有预期的疗效。二是监控药品生产过程。药品的生产过程是影响药品质量的关键环节。化学药物质量分析可以监控药品生产过程中的关键步骤，及时发现问题并进行调整和改进，确保生产的每一批药品都符合质量标准。三是指导药品研发。在药品研发过程中，化学药物质量分析可以帮助研发人员确定药物的化学结构、纯度、稳定性等关键参数，指导合适的合成路线和工艺条件，提高药物研发的成功率和效率。四是保护患者权益。药品质量分析可以检测药品中的有害物质和不良成分，避免因药品质量问题而对患者造成伤害。同时，对于药品品质问题，可以及时进行追溯和召回，保护患者的合法权益。五是支持药品注册审批。在药品注册审批过程中，需要提交包括质量分析报告在内的相关数据和信息，证明药品符合质量标准和安全性要求。化学药物质量分析提供了必要的的数据支持，促进药品的注册审批工作顺利进行^[1-2]。

2 高效液相色谱－质谱联用技术在化学药物质量分析中的应用原理

高效液相色谱－质谱联用技术（LC-MS）是一种强大的分析工具，结合了高效液相色谱（HPLC）和质谱（MS）两种技术，能够提供对复杂样品的高分辨率分析和结构鉴定。一是样品分离（HPLC）。在 HPLC 中，样品溶液被注入到色谱柱中，并由流动相（通常为溶液）通过。在色谱柱中，不同成分因其化学性质的不同而以不同的速率被分离。这种分离依赖于样品成分与固定在色谱柱填料上的固定相之间的相互作用，包括极性、大小、亲水性等。二是质谱检测（MS）。在 LC-MS 中，分离后的化合物进入质谱检测器进行分析。质谱检测器将分子离子进行离子化，并在离子源中形成气相离子。离子进入质谱仪的质谱分析部分，通常是飞行时间质谱（TOF）、四级杆质谱仪（Q-TOF）或离子阱等。在质谱仪中，离子根据其质量/电荷比（ m/z ）进行分离，并在检测器中产生离子信号。这些离子信号随后被记录，并根据其 m/z 比对样品中的成分进行识别和定量。三是 LC-MS 联用原理。在 LC-MS 联用系统中，HPLC 和 MS 之间通过一个接口连接。分离后的化合物从 HPLC 柱中进入 MS 系统进行质谱分析。接口的设计旨在保持分离效率，并将溶剂从 HPLC 的流动相转换为 MS 系统所需的气相^[3-4]。

3 高效液相色谱－质谱联用技术在化学药物质量分析中的应用

3.1 成分分析和结构鉴定中的应用

高效液相色谱－质谱联用技术（LC-MS）在化学药物质量分析中的成分分析和结构鉴定方面应用广

泛。LC-MS 可以对药物样品中的各种成分进行分析和检测,包括活性成分、杂质、降解产物等。通过质谱的高灵敏度和高选择性,可以准确地识别并定量目标成分,同时检测和确认样品中的其他成分。对于复杂的药物样品,LC-MS 可以通过分析药品在不同离子模式下的质谱图谱,区分不同成分的质谱峰,并通过比对数据库或标准品来确定成分的身份。LC-MS 可以通过质谱技术提供对药物中成分的分子式、分子量以及结构的信息。通过质谱图谱中的碎片离子和碎片化途径,可以推断出目标成分的结构特征。结合 LC 分离技术,LC-MS 可以实现对复杂混合物中成分的逐一分离和检测,为结构鉴定提供更准确的数据基础。

3.2 定量分析中的应用

高效液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)在化学药物质量分析中的定量分析方面主要应用于以下方面。一是药物含量分析。LC-MS 可用于对药物样品中活性成分的含量进行定量分析。通过建立标准曲线或内标法,结合质谱检测器的高灵敏度和高选择性,可以准确测定药物中目标成分的含量,确保药品符合规定的质量标准。二是杂质含量分析。LC-MS 可以用于对药品中的杂质含量进行定量分析。杂质可能是由于药品生产过程中的原料、工艺或储存条件等因素导致的,通过 LC-MS 可以对药品样品中的杂质进行定量测定,以确保药品的纯度和质量。三是生物等效性评价。LC-MS 可用于进行药物的生物等效性评价。通过测定药物在体内的吸收速率和程度,比较不同制剂或不同给药途径的药物在体内的表现,评价它们之间的生物等效性,为临床用药提供科学依据。四是药品稳定性研究。LC-MS 可用于药品稳定性研究,包括药品在不同条件下的降解过程和产物的定量分析。通过测定药品在不同温度、湿度或光照条件下的稳定性,评估药品的贮存期限和储存条件^[5]。

3.3 质量控制和质量评价中的应用

药品生产过程中的质量控制是确保药品符合质量标准的关键步骤之一。LC-MS 可用于监测药品原料、中间体和最终产品的质量,包括目标成分的含量、杂质的含量、结构鉴定等。通过建立相应的分析方法和标准曲线,结合 LC-MS 的高灵敏度和准确性,可以实现对药品质量的实时监测和控制,确保每一批药品都符合规定的质量标准。LC-MS 可以对药品样品进行全面的质量评价,包括成分分析、结构鉴定、含量测定等。通过分析药品中的各种成分和相关参数,可以

全面评价药品的质量水平。质量评价还包括对药品稳定性、溶解度、溶出度等方面的评价。LC-MS 可以通过分析药品在不同条件下的稳定性和溶解度,评估药品的贮存期限、适宜储存条件等参数,为药品的合理使用提供科学依据。LC-MS 在药品生产过程中的应用不仅限于成品质量控制,还可以用于监控生产过程中的关键环节,如原料采购、反应条件、提取和纯化过程等。通过对关键环节的监测和分析,可以及时发现生产过程中的问题和异常,进行调整和改进,确保生产的每一批药品都符合质量标准。

3.4 残留物分析中的应用

高效液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)在化学药物质量分析中的残留物分析方面有着重要的应用,主要体现在以下几个方面。一是检测药物残留。LC-MS 可用于检测药物在药品中的残留量。在药品生产过程中,可能存在一些未完全反应的药物或其代谢产物残留在最终产品中。LC-MS 的高灵敏度和选择性能够准确地检测出这些残留物的存在,并进行定量分析。二是检测生产过程中的残留物。在药品生产过程中,可能会使用一些溶剂、催化剂、辅助剂等,在生产结束后可能还会有残留。LC-MS 可以检测这些残留物的存在和含量,以确保产品的纯度和质量。三是检测农药和重金属残留。如果药品中使用了天然植物提取物或者其他来源的原料,可能会存在农药残留或者重金属等有害物质残留。LC-MS 可以通过检测样品中的农药和重金属残留,确保药品的安全性。四是检测包装材料残留。药品包装材料中的某些成分可能会迁移到药品中,特别是在接触时间较长或条件较苛刻的情况下。LC-MS 可用于检测药品中的包装材料残留,确保不会对药品的质量和安全性造成影响。五是环境监测。LC-MS 还可以用于对环境中的残留物进行检测,例如药品生产中产生的废水、废气等中的残留物。这有助于药品生产企业遵守环境保护法规,保护环境安全。

3.5 药代动力学研究中的应用

高效液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)在化学药物质量分析中的药代动力学研究有着重要的应用。一是 LC-MS 可用于研究药物在消化道中的吸收过程。通过测定药物及其代谢产物在血液、尿液等生物样品中的浓度变化,可以揭示药物在消化道中的吸收速率、吸收程度以及吸收动力学特性。二是 LC-MS 可以用于研究药物在体内的分布过程。通过测定药物及其代谢产物在不同组织或器官中的浓度,可以了解

药物在体内的分布情况,包括血浆蛋白结合率、组织亲和性等参数。三是 LC-MS 在药物代谢动力学研究中具有重要作用。通过分析药物在体内的代谢产物及其浓度变化,可以了解药物的代谢途径、代谢产物的结构特征以及代谢酶的作用机制等。LC-MS 的高灵敏度和选择性能准确地检测出药物及其代谢产物的存在和浓度,为药物代谢过程的研究提供了重要的技术手段。四是 LC-MS 可用于研究药物在体内的排泄过程。通过测定药物及其代谢产物在尿液、粪便等排泄物中的浓度,可以了解药物的排泄速率、排泄途径以及药物在体内的清除速率等参数。五是 LC-MS 可以通过测定药物及其代谢产物在体内的浓度-时间曲线,计算出药物的药代动力学参数,如生物利用度、药物的半衰期、清除率等,为药物的临床用药提供科学依据。

4 高效液相色谱-质谱联用技术在化学药品开发中的应用价值

高效液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)在化学药物质量分析中具有显著的经济价值,主要体现在以下几个方面:

① LC-MS 技术能够在较短的时间内对药物样品进行快速、准确的分析。相比于传统的分析方法,LC-MS 不仅提高了分析速度,还降低了分析的成本。尤其是对于复杂混合物的分析,LC-MS 能够减少分析所需的时间和耗材,从而节省了实验室的成本;

② LC-MS 联用技术可以在同一平台上完成化合物的分离和鉴定,相比于传统的分析方法,不需要额外的转移步骤,减少了人力和时间成本。同时,LC-MS 系统的自动化程度较高,可以减少操作人员的工作量,进一步降低了实验室的运行成本;

③ LC-MS 技术具有高分辨率、高灵敏度和高选择性的特点,能够对药物样品中的成分进行准确的分析和定量。通过 LC-MS 分析,可以及时发现并识别潜在的杂质或不纯物,有助于提高药品的质量控制水平,减少因药品质量问题而导致的不良事件,避免了由此带来的额外成本和损失;

④ LC-MS 在新药研发过程中发挥着重要作用,能够快速、准确地分析候选化合物的结构和性质。通过 LC-MS 分析,研究人员可以及时了解候选药物的代谢途径、降解产物等信息,为药物设计和优化提供数据支持,缩短新药研发周期,降低研发成本;

⑤ LC-MS 作为一种高级分析技术,已经被广泛应用于药品行业,并得到了监管机构的认可。因此,

采用 LC-MS 进行药物质量分析不仅有助于满足监管机构对药品质量控制的要求,还能够降低因违规操作而面临的风险和罚款。

为了进行高效液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)在化学药物质量分析中的经济价值分析,可以比较 LC-MS 与传统方法(如高效液相色谱, HPLC)之间的成本、分析时间和样品处理时间。

表 1 LC-MS 与传统方法成本、分析时间、样品处理时间比较

指标	LC-MS	HPLC
设备成本	2000000 (元)	100000 (元)
运行成本 (每小时)	200 (元)	100 (元)
分析时间	30min/ 样品	1h/ 样品
样品前处理时间	10min/ 样品	30min/ 样品

结合上述数据可以发现 LC-MS 相对于 HPLC 在分析效率和成本方面的优势。LC-MS 的设备成本较高,但在长期运行中,由于其更快的分析速度和较低的运行成本,可以节省时间和成本。此外,LC-MS 通常需要较少的样品前处理时间,这也有助于减少实验室操作的复杂性和时间成本。由此可知,LC-MS 在化学药物质量分析中的经济价值体现在其较低的运行成本、较短的分析时间以及较少的样品前处理时间,这些优势可以提高实验室的效率并降低总体成本。

5 结语

高效液相色谱-质谱联用技术在化学药物质量分析中具有重要的应用价值。通过提高分析效率、保障药品质量、支持新药研发等方面的作用,LC-MS 联用技术为药物行业的发展和患者用药安全提供有力保障。未来,在技术创新和发展引领下,相信 LC-MS 联用技术在药物质量分析领域将发挥更加重要的作用。

参考文献:

- [1] 吴影. 高效液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用 [J]. 文渊 (小学版), 2021(6):438.
- [2] 曾银珠, 杨凤琼. 高效液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用 [J]. 生物化工, 2021, 7(1):160-162, 166.
- [3] 陈艳敏, 陈贝贝. 高效液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用 [J]. 华东科技 (综合), 2018(10):10.
- [4] 孙静. 高效液相色谱-质谱联用技术 (HPLC-MS) 研究及应用 [J]. 化工设计通讯, 2018, 44(2):147, 149.
- [5] 冯桂芳, 刘舒, 皮子凤, 等. 基于超高效液相色谱-质谱联用技术的人参皂苷体外 I 相代谢研究 [J]. 质谱学报, 2017, 38(4):450-459.