

高效液相色谱技术在化学药品检验中的应用与经济性

李佳敏 (河南医药健康技师学院, 河南 开封 475000)

摘要:近年来,全球药品监管力度不断加大,各国出台的药品监管法律法规均对药品质量控制提出了新的要求。在药品监管领域,化学药品的检验工序至关重要,针对性的化学药品检验设计规范是监督药品生产质量的有效手段。高效液相色谱技术作为化学药品检验的关键技术,在具体应用阶段需要考虑不同的影响因素,以提高化学药品检验的经济性为核心进行合理优化,从根本上保障化学药品检验的质量以及经济效益。

关键词:高效液相色谱技术;化学药品检验;质量;经济性

0 引言

HPLC 技术在 20 世纪 60 年代问世,因其分析时间短,分离效率高,灵敏度高、定量效果较好,分析结果真实有效的优点,该技术在分析化学,药学和生物学中得到广泛的使用,HPLC 是化学药品检验分析过程中检测药品的有效成分、不良反应等情况的标准仪器。HPLC 技术可以分析检测药物的质量、稳定性、药量、杂质成分等,达到对化学药品有效性和质量的安全保障,对于保护公民的用药安全起到了至关重要的作用。传统的 HPLC 分析的化学药品检测应用因自身实验操作步骤复杂、设备维护成本高、样品测定时间长等原因,在生产成本上存在着一些局限性。但随着近些年科学技术的不断发展进步,化学药品检验中 HPLC 技术的技术正向着更加经济高效的方向发展。

1 高效液相色谱技术的概述

高效液相色谱技术(HPLC)是按照固定相不同而采用的将混合物中组分逐个加以分离、纯化的液相色谱法。其原理是混合物中各组分在流动相与固定相中分配中具有差异,利用待分离组分进行测定,基于固定相的亲水性不同时所形成的分离能力实现提取过程,HPLC 是现代化学分析中使用率较高的技术,主要应用于医药、环境、食检等领域,其本身高精密度、高灵敏度、高准确性的特点决定了在复杂样品的定量分析中效果。HPLC 包括四个方面组成结构:流动相输送系统、样品进样系统、分离柱和检测器,各功能如下:①流动相:流动相是指作为载体内溶解样品的溶液,流动相的组分组成和流速决定了分离的效果。流动相输送系统主要是由高压泵组成,用以提供一定压力的泵压将流动相通过色谱柱;②样品进样系统:样品进样是 HPLC 的过程中尤为关键的一步,样品精确地注入色谱柱中,通常是由自动进样器来进行进样,为防止导入过多样品,保证每次进样都具有稳定

的浓度,进样量必须严格控制;③分离柱:分离柱是 HPLC 最为核心的部分,能够根据样品中组分的不同与固定相、流动相之间的亲和性进行分离。分离柱内填充的固定相材料(如硅胶、C18 键合相等)通过提供不同的表面和孔隙结构,与样品分子发生不同的相互作用,最终实现样品的分离,柱长、内径、粒径以及填充材料的选择都直接影响到分离效果;④检测器:常见的检测器包括紫外/可见光检测器(UV/VIS)、荧光检测器、折光率检测器等。检测器的选择取决于样品的特性及分析要求,UV/VIS 检测器是最常见的选择,因为许多化学物质在紫外或可见光区具有特征吸收峰。

2 高效液相色谱技术在化学药品检验中的应用形式

2.1 药物成分分析

高效液相色谱(HPLC)技术在药品成分检测方面有广泛应用价值,药品成分检测是药品保证其质量的重要环节,要求药品准确定量分析药物含量成分和其他组成成分。HPLC 具有高分辨率、高灵敏度,在复杂药物样品中精确定位各种成分。在药物原料与制剂中,HPLC 能够精确定位活性药物成分与其他辅助成分、杂质、溶剂等杂成分,准确测定各种成分的浓度含量。比如口服药物在制备过程需判定药品中成分活性含量药物(如抗生素、镇痛剂等)准确程度是否符合药典标准,保证药效药物安全性能。HPLC 技术可定量检测单一成分的浓度含量,多成分药物可以同时分析药物中各种成分来节省检测时间。HPLC 高选择、高分辨率能准确测定微量的杂质,在药物成分检测中检测杂质含量有着极大价值。特别是药物多成分制剂中可能混有一些辅助性成分、溶剂残留、反应产物副成分等,HPLC 对这些潜在性的有害杂质起到检测的作用,对药品进行质量控制,药物研发人员利用

HPLC 技术对于实验室中产品小样的检测,实现药品成分的一致性 & 稳定性,基于 HPLC 的定量分析的高精密度程度也可为药品上市提供有效的数据,满足药品监督管理部门对药品质量控制的要求。

2.2 药品杂质分析

杂质主要是指原料药中副反应产生的产物、溶剂残留物、降解产物以及其他的化学杂质。而药品中存在的杂质成分,如果不能保证其含量的安全性,对人的身体健康则是十分有害的。药品中杂质含量控制也是一个十分重要的要求。

首先,HPLC 能够高效率地把药物中复杂的样品进行分离,对那些低浓度的杂质也能检测出来。HPLC 的分离能力与固定相和流动相有关,通过优化色谱条件,如选择溶剂系统、调节速度等,使得目标杂质与其他物质隔离分开,从而能精准的检测出来,药物中的溶剂残留物(乙醇、甲醇等)在生产过程中难以避免,但如果没有控制,会对人类的生命存在一定的安全隐患。采取 HPLC 技术进行杂质分析,可以快速检测出溶剂残留物的使用,确保其在一定范围内,有效控制溶剂残留物的含量。

其次,HPLC 可以检测药品降解产物,在药品生产、存放、使用过程中,存在发生化学反应的可能,并产生一些有害的副产物,这些副产物会影响药效甚至危及人类的健康安全,利用 HPLC 技术的应用,操作人员可以分析药物在不同的环境条件下,可有效避免药品中降解产物产生的影响,实现药品的质量保障。

最后,HPLC 能够检测药物反应副产物和控制生产中反应副产物。在制药合成的生产过程中,由于不同的反应条件、原料不纯等因素会导致一些反应副产物的产生,在应用 HPLC 技术的基础上,对药品中的副产物进行分析,明确不同种类反应副产物的类型,以及含量,确定该药品在应用中,是否会对人类身体健康造成影响,从而实现 HPLC 技术在药品杂质分析中的应用。

2.3 药品质量控制

药品质量控制是药品安全有效性的保证,HPLC 技术是药品质量控制过程中的重要仪器,药品质量控制不但包括成分和杂质分析,还包括药品的稳定性、纯度及符合药品标准的各项标准指标,HPLC 可以对药品中所有的成分进行检测,保证药物中的各成分符合规定的含量范围,药品的成分含量与药物的疗效及安全性息息相关,特别是对于一些具有窄治疗窗的药

物(如抗肿瘤药物、抗生素等),即使是微量的剂量差异,对于患者的影响也会很大。

药品生产的关键过程是原料药或中间体的纯度高低,最终药品成品的品质直接受到原料药或中间体纯度的影响。借助 HPLC,对药品进行纯度检测可以有效检测出药品中存在的杂质或者不纯,对药品纯度品质进行保障。对于一些复方药物中含有多种有效成分,也可以借助 HPLC 来实现组分的分离,保障所有成分的纯度达标。此外,在药品生产后在存储过程中会因为环境条件(温度、光照、湿度等)的变化引起药品降解等变化,HPLC 可以对药品在各种储存条件下的变化进行监测,可以评估药品的稳定性,并为药品的有效期与储存条件等提供科学支持,通过药品在不同温度和湿度条件下的存储,再借助 HPLC 在一定周期内对药品成分变化的监控可为药品生产企业制定合理的药品有效期提供依据。

2.4 药品代谢与药代动力学研究

PK 研究主要是通过了解药物在机体内的吸收、分配、代谢和排泄等过程,为临床药物的临床应用提供基础数据,HPLC 因为具有较高的分离、定量、适合复杂生物样本等优点而成为研究 PK 不可或缺的手段之一。在 PK 研究中,HPLC 主要用于对药物浓度在生物体内的变化进行分析,包括药物在机体内的各个时间点的血浆、尿液、唾液等生物样本中进行药物含量测定,通过对不同时间点的血液或尿液进行 HPLC 分析,进而准确、快速测定出各药物浓度及药物浓度-时间变化曲线,以便掌握药物的吸收过程、药物的分布特点、代谢过程及排泄路径等。

因此,HPLC 用于 PK 研究中,有利于调整用药量,进而明确药物的给药途径、考察药物的半衰期、血药浓度等。特别在涉及多重成分的药物中,可以同时药物的多重成分与相应代谢产物进行 HPLC 检测,在一个较短的时间跨度上获取多个数据集,让研究人员能把握药物的整个代谢过程。在多维度、多角度上,HPLC 可以定量出药物亲和、半衰期、药物代谢的路径,其代谢产物又是否具有毒性产物等问题,避免了副产物的出现。另外,在药物的临床试验过程中,HPLC 同样具备显著的优势。

3 高效液相色谱技术在化学药品检验中的经济性优化策略

3.1 优化分析方法降低样品消耗

在 HPLC 分析中溶剂消耗量大,传统的色谱分析

往往耗用量大,这就对流动相配比、流速、梯度洗脱条件进行优化,降低溶剂消耗量,如降低流速、合理的选择梯度洗脱条件等,在一定程度上维持分离效率,降低溶剂消耗;选择高效低溶剂消耗量的溶剂配比,能够有效降低溶剂消耗;根据不同样品、分析对象等选择合适的分析方法,常用的 HPLC 分析方法有等度洗脱、梯度洗脱法,不同的分析方法对样品分析时间、分离度以及溶剂消耗量等都会产生差异。

因此,根据不同样品、目标分析成分等选择合适的分析方法,不仅可以提高分析效率,而且可以大大减少操作成本;对于样品处理可以采用微量进样技术或者自动化进样技术,减少样品消耗量;对于试剂方面,对试剂配比、溶液浓度的适当调整,从而减少冗余试剂、废液的产生,在一定程度上优化样品前处理,如避免稀释、处理等无效操作等,能够有效减少试剂的使用。

3.2 延长设备的使用寿命与减少维修成本

HPLC 通常设备投入较大,设备的维护费用也高,从设备的维护策略及使用管理来说,维护好 HPLC 设备,能够减少仪器设备运行的长期成本支出,按照设备实际特点,定期检查 HPLC 仪器是实现设备寿命延长的前提与基础,通过对设备中各关键部位(例如,泵系统、进样器、检测器、色谱柱等)按期检查可及早发现问题隐患,防止突发设备故障的产生,减轻设备维修的成本支出。

对于设备而言,员工的操作习惯会对设备的使用寿命起到直接影响,科学合理规范的操作流程能够提升整个分析工作效率,也有助于有效降低设备的损耗水平,避免使设备持续空转,而在使用完成之后,要积极对系统实施关闭,避免出现不必要的高温操作,可以有效降低设备内部各个部件的损耗情况。此外,色谱柱的安装、清洗与储存是否得当同样是色谱柱有效使用寿命延长的重要影响要素,实际使用环节对色谱柱的适用选择与延长其使用寿命同样是缩减长期运行费用的重要手段。通过降低样品前处理环节,将样品中其他不需要的杂质去除,可提升色谱柱使用周期,选择合适的清洗方法定期进行色谱柱再生可有效提升使用寿命。

3.3 提高样品通量与批量分析效率

自动进样器是扩大样品通量的关键设备,可对样品实现自动进样,色谱分析和数据采集,降低人工操作的误差,增加样品处理量。自动化进样一般可以同

时处理较多样品,降低人工作业的时间成本,增加分析效率,结合自动化管理和集成,实现了设备空闲时间的降低,提高了样品分析效率。

在实验室样品通量较大的情况下,也可以使用多台 HPLC 设备并行运行来提高分析通量。合理制定样品分析计划,将分析计划分配不同仪器进行,可以在较短时间内对更多样品进行分析,在复杂样品分析时可以选择不同分析方法来并行分析,提高工作效率,通过设定合适的分析参数,实现每一个样品分析的最大化效率,可以提高样品分析的单次时间,缩短分析全部样品的时间,而分析分离度不会因此有所损失,分析速度越快意味着单位时间内的样品数增多,单个样品的分析成本会较低。针对分析样品数目较多的实验室,可以通过合理的实验室工作流程,将多个样品进样进行批量式分析来提高样品分析效率,使用大样品进样量的进样器、减少重复性操作、优化洗脱时间和分析时间等都可以让更多的样品进样进行分析,能够提高样品分析过程的自动化、批样等技术提高样品通量。

4 结语

HPLC 已经成为化学药物检测重要的分析仪器,HPLC 方法因其高效率、高准确性和重现性已经在化学药物品质分析以及安全性等检验领域被普遍采纳。实验室越来越多的分析工作需求催生了如何在不影响检验工作质量的基础上降低检验工作的成本问题,从检测方法的优化与改进、仪器使用强度、分析通量、样品连续测试等方面提高工作效率、降低仪器成本和使用的维护等来改变现有的一些经济因素的弊端,使得分析检验的效益最大化,效益增长有助于化学药品行业的发展。

参考文献:

- [1] 刘竺云,刘晓敏,张茂凤,等.基于“岗课赛证”的高效液相色谱法在药品检验技术中的应用[J].创新创业理论与实践,2023,6(24):174-177+184.
- [2] 孙会敏,田颂九.高效液相色谱法简介及其在药品检验中的应用[J].齐鲁药事,2011,30(01):38-42.
- [3] 闫锦凤.高效液相色谱技术在药品检验中的应用[J].科技风,2019(10):207.
- [4] 牟晓博,鲁金凤,任玉新.浅析高效液相色谱技术在药品检验中的应用[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(46):292.