

基于色谱技术的药品成分分析与检测方法比较研究

王倩

乌鲁木齐市检验检测中心(乌鲁木齐市粮油质量监测站)

DOI:10.32629/fcmr.v8i2.20928

[摘要] 色谱技术是药品分析的核心手段,具有高分离效能、良好重现性和广泛适用性。本文比较了HPLC、GC、TLC和UHPLC的原理、适用范围、灵敏度及特点,重点分析它们在药品定性、含量测定和杂质检测中的差异。结果表明: HPLC在一般药品分析中效果最佳; GC适用于挥发性和残留溶剂测定; UHPLC可实现高通量快速分析; TLC适合快速筛选。未来色谱技术将朝着多维、绿色和智能化方向发展。

[关键词] 色谱技术; 药品成分分析; 高效液相色谱; 气相色谱; 检测方法比较

中图分类号: R97 文献标识码: A

Comparative Study on Analysis and Detection Methods of Drug Components Based on Chromatography Technology

Qian Wang

Urumqi Inspection and Testing Center (Urumqi Grain and Oil Quality Monitoring Station)

[Abstract] Chromatography technology is the core means of drug analysis, with high separation efficiency, good reproducibility, and wide applicability. This article compares the principles, applicability, sensitivity, and characteristics of HPLC, GC, TLC, and UHPLC, with a focus on analyzing their differences in drug qualitative analysis, content determination, and impurity detection. The results showed that HPLC had the best performance in general drug analysis; GC is suitable for the determination of volatile and residual solvents; UHPLC can achieve high-throughput and rapid analysis; TLC is suitable for rapid screening. In the future, chromatographic technology will develop towards multidimensional, green, and intelligent directions.

[Key words] chromatographic technology; Analysis of drug components; High performance liquid chromatography; Gas chromatography; Comparison of detection methods

引言

药品成分分析关乎药品质量、安全与有效性。《中国药典》2020年版显示,超70%的制剂质量标准采用色谱法。面对日益复杂的药物组成,传统化学方法难以满足灵敏度与分离需求。色谱法已成为药学分析主流手段。不同方法在原理、适用范围、效率和成本上存在差异: HPLC适用于多数非挥发性药物,但分析周期较长; GC仅对挥发性成分分离效果好; UHPLC在3~5 min内即可完成传统HPLC需20 min的分析量。本文对比上述方法在药品定性、含量测定及杂质检测中的优缺点及发展趋势,为分析人员提供参考。

1 色谱技术的基本原理与分类

1.1 色谱技术的共性原理

色谱技术是利用试样中各组分在固定相和流动相之间的分配系数、吸附能力、离子交换能力以及分子排除能力的不同进行分离的一种分析方法。任何一种类型的色谱法均包括以下基本步骤:被测混合物随着流动相进入固定相,在流动相流速的作用下,混合物中各个组分以不同的速度穿过固定相,进而被分开,

之后被捕获到检测器中,并发出信号。色谱用保留时间(t_R)、理论塔板数(N)和分离度(R_s)来定量化表示^[1]。

1.2 主要色谱技术分类

1.2.1 高效液相色谱(HPLC)

HPLC以液体为流动相,采用高压泵驱动,适用于大多数非挥发性、热不稳定或极性较强的药物成分分析。其固定相多为键合相硅胶,检测器常用紫外-可见光检测器(UV-Vis)、荧光检测器(FLD)、蒸发光散射检测器(ELSD)或质谱检测器(MS)。HPLC的典型分析时间为10~30分钟,理论塔板数可达5000~20000。

1.2.2 气相色谱(GC)

GC以惰性气体为流动相,适用于挥发性、热稳定的药物成分及其残留溶剂分析。常用检测器包括氢火焰离子化检测器(FID)、电子捕获检测器(ECD)和质谱检测器(MS)。GC的柱效通常高于HPLC,理论塔板数可达50000以上,分析时间一般为5~20分钟。但GC要求样品在250~350℃下不分解,限制了其在热敏感药物分析中的应用^[2]。

1.2.3薄层色谱(TLC)

薄层色谱(TLC)是一种开放型的色谱法,以涂布有吸附剂的薄板做固定相,用合适的溶剂做流动相,可用于快速筛选、半定量检测以及性质接近组分的粗略分离。TLC操作简便、经济实惠,但是重复性差,斑点Rf值随室温和空气湿度变化较大,定量不准确,多用于辅助判断^[3]。

1.2.4超高效液相色谱(UHPLC)

UHPLC使用的是亚2微米粒子的色谱填料和超高压泵输送流动相,在保证或者提升分辨率的情况下大大提升了检测速度,并且节省了超过80%的溶剂用量。UHPLC适合于高通量实验,比如在新药开发中用于筛选大量的化合物样本。UHPLC的理论塔板数可以达到30000~100000。

2 色谱技术在药品定性分析中的比较

2.1保留时间法

保留时间是HPLC和GC定性分析的基础,在流动相组成、柱温、流速等因素的影响下其单次结果不可靠,《中国药典》要求进行光谱比对或保留指数确证。在TLC中则以Rf值为指标,规定应在0.2~0.8范围内并与对照品差值≤0.05,但其重现性较差,仅适用于快速筛查。

案例:对乙酰氨基酚片的定性分析中,采用HPLC-UV,对照品保留时间为6.23min,样品峰保留时间为6.25min,可初步确认。而采用GC-MS,对照品保留时间为4.87min,同时质谱匹配度>95%,确证性更强。

2.2光谱联用技术

LC-MS和GC-MS是目前用于药品定性最权威的联用技术,前者适合于极性大、热不稳定的药物及代谢物分析;后者适合于挥发性成分、农药残留、溶剂残留等分析。LC-NMR及LC-IR结构信息较丰富,但由于其成本较高、灵敏度较低、操作复杂,应用场景不多。

比较:对于中药复方制剂中未知的杂质鉴定,LC-QTOF-MS可以给出准确的质量数及二级碎片信息为首选的定性方法;而对挥发油组分而言,采用GC-MS标准谱库检索最简单方便。

2.3比较分析

表1 不同色谱技术在药品定性分析中的性能比较

技术类型	HPLC-DAD	LC-MS/MS	GC-MS	TLC	UHPLC-UV
定性依据	保留时间+紫外光谱	保留时间+质谱	保留时间+质谱	Rf值	保留时间+紫外光谱
结构信息量	中等	高	高	低	中等
专属性	较高	极高	极高	低	较高
适用样品类型	极性、非挥发性药物	复杂基质中的痕量成分	挥发性、热稳定药物	快速筛查、初步分离	高通量分析
典型分析时间	10~30min	10~20min	5~20min	15~30min	1~5min

3 色谱技术在药品含量测定中的比较

3.1外标法

外标法是HPLC、GC和UHPLC中最常用的定量方法。其操作简便,只需配制一系列浓度梯度的对照品溶液,绘制标准曲线,然后将样品峰面积代入计算。外标法适用于样品基质简单、无干扰的情况,如原料药的含量测定。

案例:头孢拉定胶囊的含量测定。对照品溶液浓度分别为20、40、60、80、100 μg/mL,峰面积与浓度的线性回归方程为 $y=1256x+235$, $r=0.9997$ 。供试品溶液的峰面积为75200,计算得浓度为59.7 μg/mL,换算得每粒含量为251mg。

3.2内标法

内标法可有效校正样品前处理及进样误差,适用于复杂基质样品。HPLC和GC中均可采用,但对内标物选择要求高。UHPLC由于高压泵进样精度高,内标法使用频率相对较低。

案例:人血浆中卡马西平的测定。样品经液-液萃取后进样,卡马西平与内标的峰面积比为0.85至4.20范围内线性良好,日内精密度RSD<3.5%,回收率98%~102%。若不使用内标法,仅外标法的回收率为85%~115%,准确性明显降低。

3.3标准品法(对照品法)

标准品法又称为简易外标法,即将外标法中的对照品溶液简化成一种浓度,将供试品和对照品进行峰面积比较来计算含量的方法。适用范围:对照品较容易获得,且供试品浓度接近于对照品浓度。优点:简单易用、计算方便快捷;缺点:没有考虑到标准曲线不呈直线特性,当被测物浓度远离对照品浓度时产生较大误差。

3.4不同定量方法的性能特点

对于含量测定的方法选择,外标法、内标法以及标准品法均有一定的精度及使用范围,其中外标法精密度的精度一般可达1%~3%,操作简单,可用于基质简单的原料药及制剂的一般检测;而内标法则具有较高的精密度的,但是操作较为繁琐,对所选的内标物有特殊的要求,因此多用于血浆、中药复方等复杂的基质样本中。其中以标准品法最简单,但是对样品浓度有要求,即与对照品相近,一般适用于粗略测定或者生产工艺监控。在实际工作中可以根据样品基体的复杂性以及准确度的要求进行选择使用^[4]。

4 色谱技术在药品杂质检测中的比较

4.1有机杂质检测

有机杂质有原料药合成过程产生的中间体、副产物及降解产物以及异构体等。HPLC是有机杂质检测的方法,可以通过HPLC梯度洗脱达到多个杂质分离的目的,《中国药典》中对含有>0.1%的杂质应当用外标法定量,未知杂质可以使用主成分自身对照法。

案例:头孢拉定中的相关物质检测。系统适用性要求:头孢拉定峰与相邻杂质峰的分度度≥1.5,理论塔板数≥3000。供试品色谱图中,单个最大杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的0.5倍,总杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的2.0倍。

GC适用于挥发性有机杂质。采用顶空进样法,灵敏度可达ppm级。

4.2无机杂质与残留溶剂检测

无机杂质一般不适合直接采用色谱法分析,需结合原子吸收光谱(AAS)、电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)或离子色谱(IC)。HPLC仅适用于少数可衍生成紫外吸收的无机杂质。

残留溶剂分析首选GC,尤其是顶空进样GC法,根据《中国药典》0861残留溶剂测定法,将溶剂分为一类、二类、三类。GC-FID是通用的残留溶剂分析方法,检测限可达 $1\sim 10\mu\text{g/g}$ 。HPLC仅适用于少数高沸点、热不敏感的溶剂。

4.3不同杂质类型的技术选择

在实际药品杂质检测中,不同类型杂质对检测技术的要求差异明显。有机杂质推荐使用HPLC或UHPLC,检测灵敏度可达 $\text{ng}\sim\mu\text{g}$ 级,定量下限通常为主成分含量的 $0.01\%\sim 0.1\%$ 。残留溶剂的首选技术为GC—顶空进样法,检测限为 $1\sim 10\mu\text{g/g}$,HPLC仅在少数高沸点溶剂分析中可作为替代。无机杂质则基本不适用常规色谱法,需采用AAS、ICP-MS或离子色谱,检测灵敏度可达 ng/mL 级别。分析人员应根据杂质类型和限量要求合理选择检测手段,必要时采用多种技术联用。

5 色谱技术的综合比较与应用建议

5.1性能综合比较

表2 不同色谱技术的综合性能比较不同色谱技术的综合性能比较

技术	分离效率(理论塔板数/m)	分析速度	灵敏度(UV检测)	适用样品范围
HPLC	5000~20000	中等(10~30min)	$0.1\sim 1\mu\text{g/mL}$	广泛(80%的药物)
GC	30000~100000	快(5~20min)	$0.01\sim 0.1\mu\text{g/mL}$ (FID)	挥发性样品(20%)
TLC	极低(<500)	慢(20~40min)	$1\sim 5\mu\text{g/点}$	快速筛查
UHPLC	30000~100000	极快(1~5min)	$0.05\sim 0.5\mu\text{g/mL}$	广泛

5.2应用场景建议

常规药品成分分析:优先选择HPLC,兼顾分离效果与经济性。推荐C18柱、UV检测器。

挥发性成分或残留溶剂:推荐GC-FID或GC-MS。对于水溶性样品,采用顶空进样法可避免基质干扰。

高通量、快速分析:UHPLC可缩短分析时间80%以上,但需注意高压下色谱柱寿命较短。

快速筛选、教学展示、无仪器条件下的粗略分析:TLC仍有用武之地,可用自动TLC扫描仪以提高精密密度。

6 结语

综上,色谱技术作为药物成分检测的重要方法之一,在实际应用中应根据HPLC、GC、TLC、UHPLC的特点合理使用并相互配合以提高其准确性和效率。例如:在上述案例中采用HPLC法具有全面性及代表性,GC法用于含有挥发性组分及其残留溶剂测定,UHPLC法高效快捷以及TLC法进行初步筛选等。总之,在今后多维色谱、绿色色谱以及智能色谱不断发展下,色谱法应用于药物分析会越来越普遍、有效、绿色环保,我们药物分析人员应当密切关注新的技术发展动向,并结合具体试样的情况和相关法规的要求对色谱方法进行选择和验证,以不断提高药品的质量标准,保证人们的用药安全。

[参考文献]

[1]张俊杰.基于现代化分析检测技术的光谱与色谱检测法在药品成分检测中的应用价值研究[J].实验室检测,2025,3(14):191-193.

[2]张杰,赵文法,王春雷,等.液质联用技术在药品质量分析中的应用进展[J].山东化工,2023,52(16):118-123.

[3]骆海春,陈高健,朱飞如,等.高效液相色谱技术在药品检验中的应用研究[J].中国药物经济学,2022,17(02):125-128.

[4]李海卉,孙立新,刘冉.基于高效液相色谱法的药品质量检测技术[J].现代盐化工,2025,52(05):100-102.

作者简介:

王倩(1989—),女,汉族,河南省驻马店市正阳县人,硕士研究生,副高级工程师,管理岗八级,研究方向:药品质量控制与评价。