



聚焦药用辅料 关注药物分析



赛默飞色谱及痕量元素分析 药用辅料分析检测解决方案

药用辅料 (pharmaceutical excipients) 是指在制剂处方设计时, 为解决制剂的成型性、有效性、稳定性、安全性加入处方中除主药以外的一切药用物料的统称。是药物制剂的基础材料和重要组成部分, 不仅赋予药物一定剂型, 而且对药物制剂的安全性和有效性有着重要的影响。为确保药用辅料的安全, 各国药典对辅料的定性和定量方法均做出了明确规定。中国药典 (2015 版) 收录的药用辅料达到 270 种, 包括一些常见但以前关注程度较少的辅料, 如吐温、SPAN 和 PEG 等。药典收录的药用辅料不仅数量增加 (2010 年版中国药典仅收录 132 种), 标准与检测技术也不断提高。赛默飞色谱及痕量元素分析产品, 以其完整的产品线和多样的检测手段, 可为药用辅料的分析检测创造出全新的可能性。

药用辅料类别及赛默飞分析检测解决方案

辅料分类	功能	常见药用辅料 (2015 版药典收录)	赛默飞色谱及痕量元素分析检测解决方案	
			辅材分析	辅材中杂质 / 有害物质分析
稀释剂	增加重量和体积, 利于成型和分剂量	淀粉、糊精、蔗糖、乳糖、甘露醇	<ul style="list-style-type: none"> • 环糊精 (IC) • 甘露醇 / 乳糖 / 棕榈酸 / 脂肪酸 (HPLC-CAD) 	
缓释剂	使药物有效成分根据需要逐步释放, 保证药效	聚酰胺、聚酯、胶类、空心纤维、甘油酯类	<ul style="list-style-type: none"> • 甘油酯类 TAG 和 DAG (HPLC-CAD) 	
载体 (膏体 / 软膏基质)	乳化作用、药物有效成分的载体 (外用剂)	脂肪醇、棕榈酸、脂肪酸、聚乙二醇	<ul style="list-style-type: none"> • 脂肪醇 / 棕榈酸 / 脂肪酸 (HPLC-CAD) 	
湿润剂	润湿物料, 以产生足够强度的黏性, 利于制成颗粒	水、乙醇	<ul style="list-style-type: none"> • 维生素 K3 中的乙醇、正丁醇 (GC) • 发酵液中的乙醇 (GC) 	
溶剂 / 助溶剂 / 乳化剂	溶解药物, 易于吸收	注射用水、乙醇、丙二醇、甘油、吐温、二苯酮、	<ul style="list-style-type: none"> • 水中甘油, 二苯酮, N,N- 二甲基甘氨酸 (GC) • 氨茶碱片中的乙二胺 (IC) • 硫酸依替米星中的亚硫酸根 (IC) • 甘氨酸测定 (HPLC) • 哌拉西林中的 PEG-400 (HPLC-CAD) • 注射液中的吐温 -80 (HPLC-CAD) • 蛋白药物中的吐温 -20 (HPLC-CAD) • 非离子型表面活性剂吐温 -20, 吐温 -80 和 Triton X-100 (HPLC-CAD) • 维生素 K3 中的乙醇、正丁醇 (GC) • 发酵液中的乙醇 (GC) 	<ul style="list-style-type: none"> • 淀粉中的乙二醇 (IC) • 硫酸铵中的痕量阴离子 (IC) • 乳酸中的乙醇酸 (IC) • 几丁糖中的氯乙酸 (IC) • 棕榈酸中的杂质 (HPLC-CAD) • 药用辅料油中的磷脂 (HPLC-CAD) • 生物缓冲液中的盐酸胍与氯离子 • 二甲亚砜中的甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸以及 N,N- 二甲基甲酰胺 (GC) • 药典方法溶剂残留 (GC) • 药品中的乙醛和乙酸 (GC) • 药品中挥发性物质四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、乙腈、甲苯、乙醇 (GC)
包衣材料	改善片剂外观、增加药物稳定性、掩盖药物不良气味、控制药物释放部位等	丙烯酸树脂、羟丙甲纤维素、聚维酮、纤维醋法酯	<ul style="list-style-type: none"> • 三氯蔗糖 (HPLC-CAD) • 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的乙酸、琥珀酸 (HPLC) 	
崩解剂	促进片剂在胃肠液中迅速崩解成小粒子, 易于吸收	干淀粉、羟甲基淀粉钠、交联聚维酮	<ul style="list-style-type: none"> • 淀粉中的乙二醇 (IC) 	
吸收剂	吸收片剂中的挥发油等液体成分, 保持干燥, 以利于制成片剂	硫酸钙、碳酸氢钙、氧化镁、碳酸钙	<ul style="list-style-type: none"> • 达替肝素钠中的硫酸根 (IC) 	
粘合剂	使无黏性或低黏性物料聚集成颗粒	羟丙甲纤维素 HPMC、聚维酮 PVP、淀粉浆、糖浆	<ul style="list-style-type: none"> • 2015 版药典共聚维酮 (HPLC-UV) 	
润滑剂	使片剂在压片时顺利加料和出片, 减少药品成型中的摩擦力	硬脂酸镁、滑石粉、氯化植物油、聚乙二醇、微粉硅胶	<ul style="list-style-type: none"> • 哌拉西林中的 PEG-400(HPLC-CAD) 	<ul style="list-style-type: none"> • 隐形眼镜护理液中的汞元素 (AN 43141, ICP-MS) • 明胶中的铬 (AA)
着色剂	改善片剂外观, 便于识别	二氧化钛、日落黄、亚甲蓝、药用氧化铁红	<ul style="list-style-type: none"> • 饮品中的 8 种色素 (HPLC) 	<ul style="list-style-type: none"> • 化药 / 鱼油 / 眼药水中的金属元素 (ICP)
缓冲剂	维持合适的 pH 值, 保持主药安全、稳定、有效	盐酸、乳酸、氢氧化钠、枸橼酸、枸橼酸钠; 酒石酸、酒石酸钠	<ul style="list-style-type: none"> • 头孢唑啉中的乳酸和乙酸 (IC) • 三七总皂苷冻干粉针剂中的阴离子 (IC) • 甘氨酸 (HPLC-UV) 	<ul style="list-style-type: none"> • 盐酸多西环素中的 Pd 元素 (ICP) • 药物粉末中的 Pd 及药物溶液中的 Cs (ICP)
抗氧化剂	延缓药物制剂的氧化	亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠	<ul style="list-style-type: none"> • 注射用绿原酸中的亚硫酸盐 (IC) • 亚硫酸氢钠 (IC) • 甘氨酸 (HPLC) 	
蛋白保护剂	与金属离子络合, 增强抗氧化效果	氨基酸、EDTA-Na	<ul style="list-style-type: none"> • 甘氨酸 (HPLC) 	
抗菌剂	防止或抑制病原微生物发育生长	苯酚、苯甲醇、苯扎氯胺、没食子酸	<ul style="list-style-type: none"> • 苯扎氯胺 (AB 237) / 没食子酸 / 羟苯丁酯 / 羟苯苄酯 (HPLC) 	
等渗调节剂	调整注射液的渗透压, 避免出现生理不适症状, 如刺激、溶血等	氯化钠、葡萄糖	<ul style="list-style-type: none"> • 丹曲林钠中的钠 (HPLC) 	



液相色谱

赛默飞 UltiMate® 3000 系列液相色谱系统是分析活性药物成分，药物代谢产物，药物辅料等的有利工具，无论您有何种需求，我们都可以提供对应的液相色谱系统。

- 提供独特的双三元液相色谱系统满足您串联或并联的应用需求
- 提供快速分离液相色谱系统满足您快速、高流速、高压的应用需求
- 提供生物兼容液相色谱系统满足您生物制药的开发及检测需求
- 提供二极管阵列，多波长，荧光，CAD 电雾式检测器，库伦电化学检测器，质谱等多种检测器，满足您对各种复杂成分的检测需求



离子色谱

赛默飞离子色谱已经有 40 年的历史，无论是产品创新，应用及研发等都处于离子色谱的领先地位。我们可以根据您的需要提供最高性价比的系统。

- 入门级的离子色谱用于常规分析
- 免试剂离子色谱系统无需手工配制浓淋洗液，用等度泵就能实现梯度淋洗
- 双系统能满足双倍的分析量，适合连续分析或者复杂方法的开发
- 多种检测器供选择：抑制电导检测器、安培检测器、紫外可见光检测器、荧光检测器以及质谱检测器



气相色谱，气相色谱 - 质谱联用

赛默飞气相色谱、气相色谱 - 质谱联用仪可用于天然产物，化学混合物或者生物样品的分离，鉴定，定量分析，并且具有灵敏度高、分析快速、操作方便的优势。

- “即时联接”——TRACE 1300 GC 插拔式进样口及检测器，可方便地从单通道升级到多通道；换损坏进样口、检测器仅需几分钟
- 永不停机的 ISQ™ 单四极杆气相色谱 - 质谱——真正实现高负荷高效率的 GC-MS
- ITQ 系列四极式离子阱气相质谱仪——当前最高灵敏度的离子阱气相质谱仪



原子吸收光谱仪， 电感耦合等离子体发射光谱仪

赛默飞原子吸收光谱仪（AAS）可以作为铜、镉、铅、砷、汞等药品中有害元素分析控制的有利工具。简单的样品制备流程及快速上手的方法优化为准确可靠地进行微量和痕量分析提供了高效率的解决方案。

赛默飞电感耦合等离子体发射光谱仪（ICP）采用“水平观测方式分析痕量元素、垂直观测模式分析主量元素”确定双向观测最优化条件，同时借助于预先导入的方法模板使方法开发变得简单快速，满足药品中多元素分析的需求，提供所有同类产品中最为竞争力的检出限水平。



电感耦合等离子体发射光谱 - 质谱联用

电感耦合等离子体发射光谱 - 质谱联用（ICP-MS）作为一种新兴的痕量元素检测技术正被越来越多的药品分析用户使用。ICP-MS 具有多元素同时检测，检测速度快，灵敏度高，动态范围宽的特点，而这些优势则是目前应用更为广泛的石墨炉原子吸收所不具备的。因此，近年来 ICP-MS 元素分析方法不断地成为或即将成为环保、食品、药品、农产品检测的重金属元素检测法定方法。



样品前处理设备

赛默飞加速溶剂萃取 Dionex ASE® 拥有专利技术，它通过提高温度和压力，能够使用常见溶剂从固体和半固体样品中萃取分析物。相比索式提取和超声提取等技术，ASE 只需更少的时间和溶剂即可得到良好的实验结果。

- 省时间，数分钟完成 1 至 100 g 样品的提取
- 省溶剂，与其它现有技术比，可以节约 50-90% 的溶剂
- 省劳力，完全自动化，便于方法开发，能够无人值守的运行
- 经验证可用于 U.S. EPA、GB/T 和 CLP 计划等

生物缓冲液中的盐酸胍与氯离子

盐酸胍，主要用于医药、农药、染料及其它有机合成物的中间体。它属于紫外末端吸收和易电离化合物，在反相液相色谱上保留很弱，因而难于检测。通常采用离子交换色谱电导检测器法或离子对液相色谱紫外检测器法进行分析。离子色谱电导检测器法能分别测定胍和氯离子，且对胍和氯离子的检测灵敏度较高，但不能用同一根色谱柱同时分离胍和对离子 - 氯离子；离子对试剂液相色谱紫外检测器法，分离度较好，但胍类处于紫外末端吸收，极易受到离子对试剂造成的背景升高的影响，使得检出限较高，达不到分析的要求。采用 Trinity P1 色谱柱，一种新型的三位一体混合基质色谱柱，能对有机化合物 - 胍和其对离子 - 氯离子进行同时分离，同时采用一种新型的通用型检测器 - 电雾式检测器（CAD）同时对阴、阳离子和有机物进行同步检测。结果表明，采用 Trinity P1 色谱柱和 CAD 检测器能对胍和氯离子进行分离检测，取得了较理想的结果，样品测定谱图见图 1。方法简单易行，相对离子对液相色谱紫外检测法和分光光度法等有明显的优势。

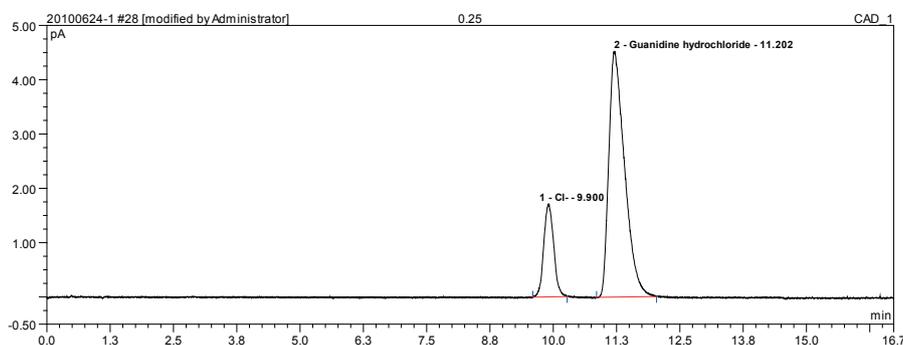


图 1. 生物缓冲液中的盐酸胍与氯离子色谱图

蛋白药物中的聚山梨醇酯20

聚山梨醇酯-20 (Polysorbate-20)，商品名为吐温-20 (Tween-20)，是聚山梨醇酯类中的一种，属于非离子型表面活性剂，具有乳化、扩散、增溶、稳定等作用。在生物制药行业中，聚山梨醇酯常用作蛋白乳化剂，可减少蛋白质之间原有的相互作用，且不破坏蛋白的结构。聚山梨醇酯 20 含有较多的亲水性基团，没有强生色官能团，采用常用的反相液相色谱 - 紫外检测器较难进行准确的定性与定量测定。混合液相色谱分离模式蒸发光散射检测器法，是一种较为理想的方法。但由于该检测器灵敏度低，重现性差；液质联用法，分析聚山梨醇酯，由于其成分较复杂，因此定量较麻烦，且仪器使用成本较高；采用一款新型的高灵敏度、通用型检测器 - 电雾式检测器（CAD）进行分析。结果较为理想，样品测定谱图见图 2。

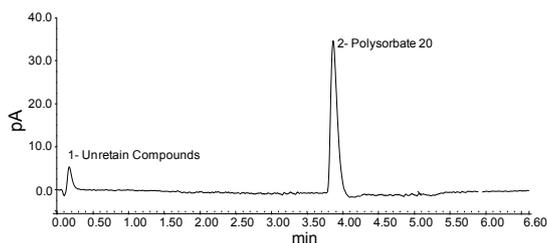


图 2. 蛋白药物中的聚山梨醇酯色谱图

辅料中的杂质有一部分极性大，水溶性强，无法用液相等其他方法准确测定，离子色谱分析此类物质具有高效分离、灵敏检测和专属性强等特点，为辅料质量控制提供了有效的解决方案。

乳酸中乙醇酸的测定

乳酸是常用辅料，与药物成盐后存在于药品中。乙醇酸是在乳酸生产过程中产生的副产物，由于其结构与乳酸类似，分离存在难度。使用 ICE-AS6 柱排斥法可分离乳酸和乙醇酸，但 ICE-AS6 的柱效和容量都不高，不适用于乙醇酸与乳酸的比例达到 1:10000 的情况。采用 AS15 色谱柱，可将乙醇酸和乳酸分开，且乳酸在后不干扰乙醇酸的定量。离子色谱抑制型电导检测乳酸中乙醇酸（阴离子电解再生抑制器，自循环模式），样品测定谱图见图 3。

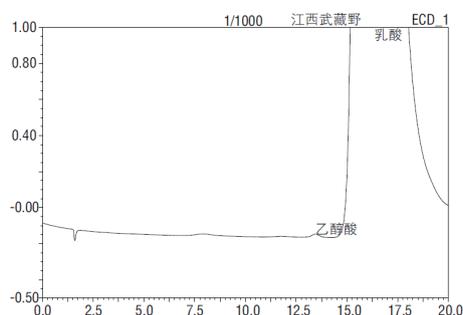


图 3. 乳酸中乙醇酸的测定色谱图

几丁糖中氯乙酸的测定

医用几丁糖是由蟹壳提纯的高分子化合物几丁质，经脱 N-乙酰基再深加工后制成的一种聚氨基葡萄糖，是一种生物相容性好、可降解性的医用高分子材料。医用几丁糖具有选择性促进上皮细胞、内皮细胞生长而抑制成纤维细胞生长的生物特性，可促进组织生理性修复，抑制疤痕形成，减少组织粘连。在普通外科、妇产科等腹、盆腔手术中广泛用来预防术后肠粘连和盆腔粘连。医用几丁糖在加工过程中需要用到氯乙酸，而氯乙酸对人体细胞具有较大的刺激性，因此在最终产品中需要监测其含量。几丁糖在使用过程中多用生理平衡液配制而成，其中氯离子的含量较高。采用离子色谱电导检测（检测方式：抑制型电导，阴离子电解再生抑制器，自循环电抑制模式）可同时将氯乙酸和高浓度的氯离子分开，并对氯乙酸准确定量。样品测定见图 4。

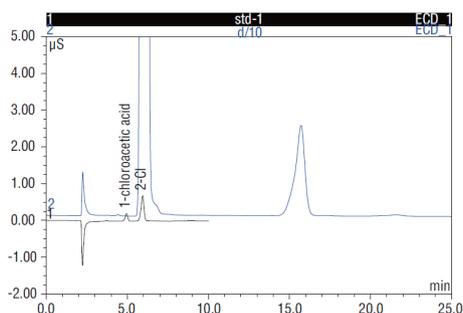


图 4. 几丁糖中氯乙酸的测定色谱图

HS-GC (顶空-气相色谱) 分析药物中的溶剂残留

药物中的残留溶剂系指在原料药或辅料生产过程以及制剂制备过程中使用但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂。药品还可能被来自包装、运输、仓储过程中接触的有机溶剂污染。因残留溶剂会影响产品的安全性，故必须对其进行监测。《中国药典》参考了国际协调大会 (ICH) 颁布的残留溶剂研究指导原则，对四类有机溶剂进行了限量要求。本法采用顶空 - 毛细柱气相色谱法，测定药物中多种挥发性溶剂残留。各化合物分离色谱图见图 5-1, 5-2 和 5-3)。

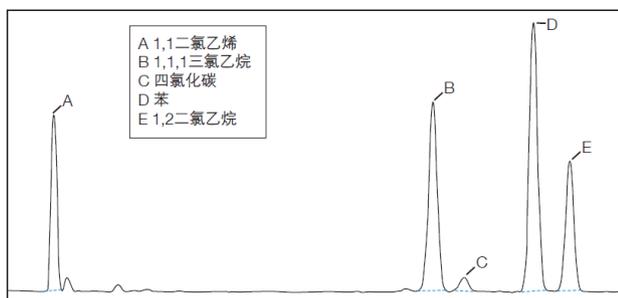


图 5-1. 一类溶剂色谱图

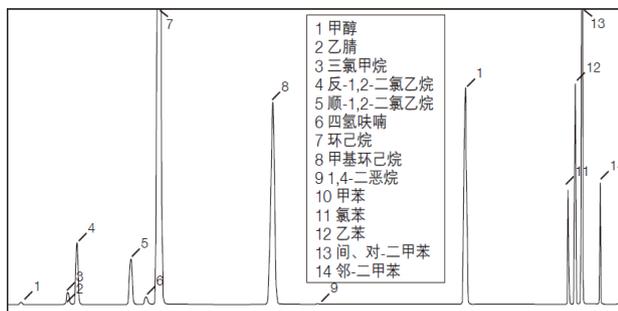


图 5-2. 二类溶剂 A (Class 2 A) 色谱图

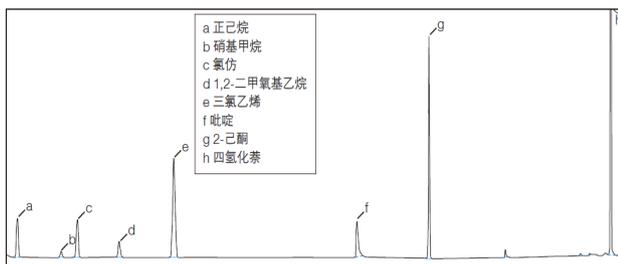


图 5-3. 二类溶剂 B (Class 2 B) 色谱图

药品中乙醛、乙酸的测定 (GC-MS)

利用 ISQ QD300 气质联用，采用 TriPlus RSH 顶空进样模式，可测定药品中的乙醛和乙酸。下面为某客户样品的测定结果，标准品谱图和样品测定谱图见图 6-1 和 6-2。

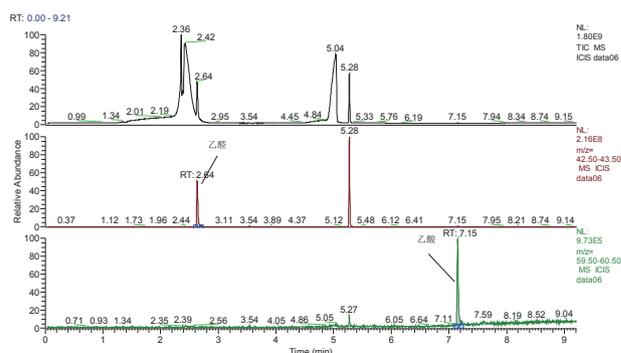


图 6-1. 标准品谱图

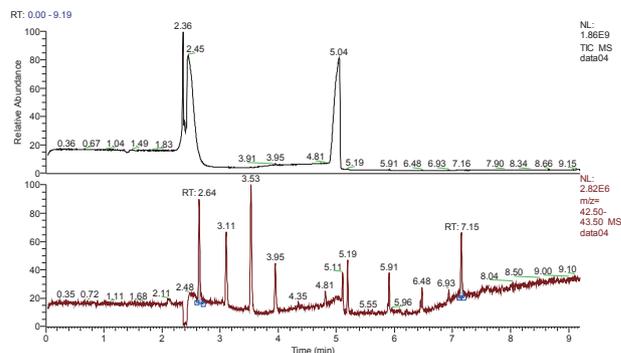


图 6-2. 样品 TD1 谱图

ICP-MS 测定生理盐水中的杂质元素

生理盐水是生理学实验或临床上常用的渗透压与动物或人体血浆的渗透压相等的氯化钠溶液，其用途为供给电介质和维持体液的张力。生理盐水输入人体后，其重金属的含量直接影响着人体内血液的重金属含量。所以对生理盐水中重金属的测定具有重要的意义。电感耦合等离子体质谱法 (ICP-MS) 测定微量元素具有操作简单、干扰少等优点，而且可多元素同时测定、灵敏度高、动态范围宽，可测定生理盐水中的重金属元素。表 1 为使用 iCAP Qc 测定 6 种生理食盐水样品 (50 倍稀释) 的结果。

表 1. 样品测量结果、回收率和方法检出限

金属元素	测定结果 (ppb)								MDL (ppb)
	#1	#1 样品 加标回收率 % (加入量 2 ppb)	#2	#3	#4	#5	#6	#6 样品 加标回收率 % (加入量 2 ppb)	
24Mg (KED)	156	100	223	239	241	221	237	100	10
39K (KED)	353	91	507	479	704	528	705	89	21
44Ca (KED)	126	106	192	227	378	175	222	105	11
48Ti (KED)	1.6	97	21.1	22.1	23.4	20.6	24.7	104	9.0
52Cr (KED)	9.9	98	19.7	18.6	25.7	29.7	26.7	97	0.4
55Mn (KED)	3.1	104	4.1	4.0	4.6	4.5	4.4	105	0.7
56Fe (KED)	ND	93	16.9	31.6	35.3	17.0	30.0	95	3.0
60Ni (KED)	1.3	97	7.9	5.7	6.6	6.5	6.3	100	2.0
63Cu (KED)	1.0	97	18.6	13.1	15.2	12.3	11.3	97	1.0
66Zn (KED)	21.6	98	50.8	59.6	54.4	55.1	58.4	98	6.0
75As (KED)	ND	113	1.8	1.7	1.8	2.2	2.2	115	0.4
88Sr (KED)	4.7	107	10.1	10.2	11.0	10.1	10.3	106	0.4
137Ba (KED)	41.3	103	42.4	44.4	41.4	42.5	42.4	100	0.7
208Pb (KED)	0.5	110	12.9	11.6	11.2	11.1	10.8	104	0.2

iCAP 6000 ICP-OES测定肝素中多种元素含量

某客户要求测定其样品中是否含有 As、Cd、Cu、Hg、Ir、Mo、Ni、Pb、Pd、Pt、Rh、V、B 等元素。依据 USP 232 各元素限量要求范围，配制分析元素标准溶液，样品测定结果获得客户认可，结果见表 2。

表 2. 样品测量结果 (mg/Kg)

元素	As1890	Cd2144	Cu3247	Hg1849	Ir2126	Mo2020
MDL, (mg/kg)	0.04	0.0024	0.008	0.014	0.028	0.008
精品肝素	<MDL	<MDL	2.711	<MDL	0.125	<MDL
依诺肝素	<MDL	<MDL	0.084	<MDL	0.116	<MDL

元素	Ni2316	Pb2203	Pd3242	Pt2659	Rh3434	V_3039	B2497
MDL, (mg/kg)	0.008	0.028	0.028	0.032	0.044	0.0056	0.0056
精品肝素	0.090	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	--
依诺肝素	0.734	0.156	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	--
达替肝素	--	--	--	--	--	--	<MDL
样品 1	--	--	--	--	--	--	<MDL
样品 2	--	--	--	--	--	--	<MDL

注: MDL--- 当前条件下方法检出限,
 计算公式 = 检出限 $\text{mg/L} \times \text{稀释体积 ml} \div \text{称样量 g}$

根据提供的分析方法，公式中稀释体积按 20mL 计算，称样量按 0.25g 计算。

石墨炉原子吸收法测量明胶空心胶囊中铬元素含量

现行药典中关于药用明胶和空心胶囊中重金属铬的限量标准为最高不得超过 2 mg/kg。受铬元素自身特性所决定，测量条件将需要较高的原子化和除残温度，因此对石墨炉原子化系统的升温上限、升温速率、石墨管的耐受性提出了严格的要求。实验中样品前处理、测量参数、标准曲线制备等均依照《中国药典》要求，随机选取三种颜色的胶囊样品，采用 iCE3500 系列石墨炉原子吸收光谱仪并结合 ELC 长寿命石墨管进行了胶囊中铬的分析，实验样品测量结果、加标回收率均较好，结果见表 3。

表 3. 样品测量结果及回收率

编号	溶液浓度 (ng/mL)	加标浓度 (ng/mL)	回收率 %	样品结果 (mg/kg)
A 颜色胶囊	5.324	5.0	103	0.53
A 颜色胶囊加标	10.45			
B 颜色胶囊	22.61	25.0	112	2.26
B 颜色胶囊加标	50.50			
C 颜色胶囊	10.41	25.0	95	1.04
C 颜色胶囊加标	34.10			

更安全

ThermoFisher
SCIENTIFIC

更清洁

更健康

赛默飞致力于帮助您使世界变得

关于赛默飞世尔科技

赛默飞世尔科技（纽约证交所代码：TMO）是科学服务领域的世界领导者。公司年销售额 170 亿美元，在 50 个国家拥有约 50,000 名员工。我们的使命是帮助客户使世界更健康、更清洁、更安全。我们的产品和服务帮助客户加速生命科学领域的研究、解决在分析领域所遇到的复杂问题与挑战，促进医疗诊断发展、提高实验室生产力。借助于首要品牌 Thermo Scientific、Applied Biosystems、Invitrogen、Fisher Scientific 和 Unity Lab Services，我们将创新技术、便捷采购方案和实验室运营管理的整体解决方案相结合，为客户、股东和员工创造价值。欲了解更多信息，请浏览公司网站：www.thermofisher.com

赛默飞世尔科技中国

赛默飞世尔科技进入中国发展已有 30 多年，在中国的总部设于上海，并在北京、广州、香港、台湾、成都、沈阳、西安、南京、武汉、昆明等地设立了分公司，员工人数约 3700 名。我们的产品主要包括分析仪器、实验室设备、试剂、耗材和软件等，提供实验室综合解决方案，为各行各业的客户服务。为了满足中国市场的需求，现有 8 家工厂分别在上海、北京和苏州运营。我们在全中国共设立了 6 个应用开发中心，将世界级的前沿技术和产品带给国内客户，并提供应用开发与培训等多项服务；位于上海的中国创新中心结合国内市场需求和国外先进技术，研发适合中国的技术和产品；我们拥有遍布全国的维修服务网点和特别成立的中国技术培训团队，在全国有超过 2000 名专业人员直接为客户提供服务。我们致力于帮助客户使世界更健康、更清洁、更安全。欲了解更多信息，请登录网站 www.thermofisher.com

赛默飞世尔科技(中国)有限公司



欢迎扫描关注官方微信

免费服务热线：800 810 5118
400 650 5118 (支持手机用户)

Thermo
SCIENTIFIC

Part of Thermo Fisher Scientific